

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Pharmathen, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

Dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia produktu leczniczego Montelukast Pharmathen zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza: 0,24 mg aspartamu (E 951) w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Montelukast Pharmathen, 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z łagodną lub umiarkowaną, przewlekłą astmą, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźne” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli astmy.

Produkt leczniczy Montelukast Pharmathen, 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, może być również stosowany zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, i którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Montelukast Pharmathen, 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, jest również wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Do stosowania doustnego.

Tabletkę należy żuć.

Ten produkt leczniczy powinien być podawany dzieciom pod kontrolą dorosłych. Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, produkt Montelukast Pharmathen należy przyjmować jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów w tej grupie wiekowej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Produkt Montelukast Pharmathen w postaci tabletek do rozgryzania i żucia nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Montelukast Pharmathen na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie. Należy doradzić pacjentom, aby kontynuowali leczenie produktem Montelukast Pharmathen zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie leku jest takie samo dla pacjentów obu płci.

Stosowanie produktu Montelukast Pharmathen zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych w astmie przewlekłej łagodnej:

Produkt Montelukast Pharmathen nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważyć jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeśli pacjenci nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy epizodami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Stopień kontroli objawów astmy należy okresowo oceniać.

Stosowanie produktu leczniczego Montelukast Pharmathen w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

U pacjentów w wieku 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, wymagającym leczenia kortykosteroidami wziewnymi. Stan pacjenta należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia.

Leczenie produktem Montelukast Pharmathen a inne metody leczenia astmy.

Podczas stosowania produktu Montelukast Pharmathen jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych produktem Montelukast Pharmathen (patrz punkt 4.4.).

Inne dostępne dawki i postacie farmaceutyczne:

Tabletki 10 mg są przeznaczone dla osób w wieku 15 lat i starszych.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, by nigdy nie stosowali doustnie produktu Montelukast Pharmathen w ostrym napadzie astmy oraz by zawsze w tym celu mieli dostępny odpowiedni lek do stosowania doraźnego. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działającym β -agonistą, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Nie należy nagle zastępować montelukastem kortykosteroidów wziewnych lub doustnych.

Brak danych, które wskazywałyby na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania produktu Montelukast Pharmathen.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, które odpowiadają rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu były związane zwykle, choć nie zawsze, ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidami doustnymi. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego wiąże się z wystąpieniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjentów, u których występują te objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produkt Montelukast Pharmathen zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wziąć pod uwagę, że każda tabletkę do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 0,135 mg fenyloalaniny na dawkę.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach dotyczących interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynodronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole powierzchni pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Interakcje montelukastu z innymi produktami leczniczymi

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego uważa się, że montelukast nie zmienia istotnie metabolizmu leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6. Cięża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodka (płodu). Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących zastosowania leku podczas ciąży nie wskazują na istnienie związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), rzadko opisywanych w skali całego świata po wprowadzeniu leku do obrotu.

Produkt leczniczy Montelukast Pharmathen może być stosowany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Stosowanie w okresie laktacji

Badania na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

Produkt leczniczy Montelukast Pharmathen może być stosowany u matek karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy oczekiwać, że montelukast wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8. Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych;
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane, związane ze stosowaniem leku, były zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) przez pacjentów leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów podczas długotrwałego stosowania leku – do 2 lat u osób dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat - nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat było leczonych montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne i drżenie), lęk, depresja, bezsenność; myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje, hipostezje, drgawki.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy, cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk, gorączka.

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Brak dokładnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących leczenia astmy, w których montelukast w dawkach do 200 mg na dobę podawano dorosłym pacjentom przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci po przyjęciu dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i zwiększoną aktywność psychoruchową.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki do stosowania ogólnego w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; antagonistą receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów eozynochłonnych. Te ważne mediatory sprzyjające rozwojowi astmy wiążą się z receptorami dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych i napływ granulocytów eozynochłonnych.

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, który z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorami CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD_4 . Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją alergenem. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów eozynochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że leczenie montelukastem spowodowało znaczące zmniejszenie liczby granulocytów eozynochłonnych w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy. U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę granulocytów eozynochłonnych we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

W badaniach z udziałem osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechu pierwszej sekundy – FEV₁ (zmiana o 10,4% wobec 2,7% w stosunku do wartości początkowych), porannego szczytowego przepływu wydechu – PEF (zmiana o 24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min w stosunku do wartości początkowych) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty (zmiana o -26,1% wobec -4,6% w stosunku do wartości początkowych). W porównaniu z placebo, stwierdzono znaczącą poprawę w ocenie punktowej, zgłaszanych przez pacjentów, objawów astmy w ciągu dnia i w nocy.

Badania z udziałem osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania z kortykosteroidem w postaci wziewnej (odsetek zmiany FEV₁ w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu do stosowania samego beklometazonu wyniósł 5,43% wobec 1,04%; zużycie β -agonisty: -8,70% wobec 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g dwa razy na dobę, podanie za pomocą komory inhalacyjnej) montelukast pozwalał uzyskać szybszą odpowiedź początkową, chociaż podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowych podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosił, dla FEV₁ odpowiednio: 7,49% wobec 13,3%; zużycie β -agonisty: -28,28% wobec -43,89%). Jednakże w porównaniu z beklometazonem, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej w stosunku do wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W trwającym 12 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę poprawiał, w porównaniu z placebo, parametry kontroli astmy, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego (kortykosteroidy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora lub kromoglikan sodu w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). U sześćdziesięciu procent pacjentów nie zastosowano innego leczenia kontrolującego. W porównaniu z placebo, montelukast łagodził objawy występujące w ciągu dnia (w tym kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu i ograniczenie aktywności) oraz objawy występujące w nocy. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał również zużycie β -agonisty oraz kortykosteroidów stosowanych doraźnie w razie zaostrzenia astmy. U pacjentów otrzymujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działanie lecznicze uzyskiwano po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat z astmą łagodną i z epizodami zaostrzenia, w porównaniu z placebo, montelukast 4 mg stosowany raz na dobę znacząco ($p \leq 0,001$) zmniejszał częstość występowania epizodów zaostrzenia astmy (ang. exacerbation episodes, EE) w ciągu roku (odpowiednio 1,60 EE wobec 2,34 EE) [EE definiowano jako objawy dzienne utrzymujące się przez co najmniej 3 kolejne dni i wymagające zastosowania β -agonisty lub kortykosteroidów (doustnych lub wziewnych), lub hospitalizacji z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie częstości występowania EE w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI: od 16,9 do 44,1.

W 8-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast w dawce 5 mg raz na dobę stwierdzono znaczącą poprawę czynności układu oddechowego w porównaniu z grupą placebo (zmiana FEV_1 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości początkowych, poranne PEF 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości początkowych) oraz zmniejszenie zużycia β -agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% wobec +8,2% w stosunku do wartości początkowych).

W trwającym 12 miesięcy badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną porównano skuteczność montelukastu i wziewnie podawanego flutykazonu w kontroli astmy. Montelukast nie był gorszy od flutykazonu pod względem procentowego zwiększania liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. *asthma-rescue free days*, RFD). Przeciętnie po 12 miesiącach leczenia, wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica między grupami pod względem wyrażonej w procentach wartości RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -2,8 przy 95% przedziale ufności (CI) w zakresie -4,7 do -0,9. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień kontroli objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV_1 zwiększył się z 1,83 do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem i z 1,85 do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV_1 pomiędzy badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l przy 95% CI w zakresie od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV_1 od początku badania wyrażone jako procent wartości należnej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV_1 od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -2,2% (95% CI: -3,6 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β -agonistę, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica wartości tego parametru pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła 2,7% przy 95% CI w zakresie 0,9 do 4,5.

- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako okres zaostrzenia astmy wymagającego stosowania kortykosteroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans wyniósł 1,38 przy 95% CI w zakresie 1,04 do 1,84.
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) w czasie prowadzenia badania wynosił 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon, przy średniej różnicy pomiędzy grupami, obliczonej metodą najmniejszych kwadratów, wynoszącej 7,3%, przy 95% CI w zakresie 2,9 do 11,7.

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalny spadek wartości FEV_1 wyniósł 22,33% w grupie przyjmującej montelukast wobec 32,40% w grupie placebo; czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV_1 wyniósł 44,22 min wobec 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek wartości FEV_1 wyniósł 18,27% wobec 26,11%; czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV_1 wyniósł 17,76 min wobec 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy schemacie dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV_1 : 8,55% wobec -1,74% w stosunku do wartości początkowych i zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty: -27,78% wobec 2,09% w stosunku do wartości początkowych).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po podaniu doustnym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} jest osiągnięte w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg C_{max} jest osiągnięte w ciągu 2 godzin. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, a średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż uzyskiwana u dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja:

Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem montelukastu znakowanego radioizotopem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia znakowanego promieniotwórczo związku po 24 godzinach od podania dawki leku były minimalne we wszystkich pozostałych tkankach.

Biotransformacja:

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci, stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym były niewykrywalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Wydalanie:

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie w różnych grupach pacjentów:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, przyjmuje się, że dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów w klasyfikacji Childa-Pugha). Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania zalecanej dawki 10 mg raz na dobę.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących działania toksycznego stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych: aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i trójglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawki, która powodowała ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż obserwowane po dawkach klinicznych. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po zastosowaniu dawek od 150 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż narażenie ogólnoustrojowe po zastosowaniu dawek klinicznych. Niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa zaobserwowano w badaniach płodności samic szczura otrzymujących montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia, w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej, przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce do 5000 mg/kg mc. (odpowiednio 15 000 mg/m² pc. i 30 000 mg/m² pc.) nie stwierdzono przypadków zgonu. Ta dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

Montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe w przybliżeniu ponad 200 razy większe niż w przypadku dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* ani działania rakotwórczego u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Aromat wiśniowy zawierający:
- Maltodekstrynę
- Gumę arabską
- Aldehyd anyżowy
- Benzaldehyd
- Aldehyd cyamonomowy
- Wanilinę
- Heliotropinę
- Jonony
Aspartam (E 951)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14 i 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion street, Pallini Attiki, 15351
Grecja
Tel.: +30 210 6664300
Fax: +30 210 6666749
E-mail: info@pharmathen.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**