# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brogalast, 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 Brogalast zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza: aspartam (E 951) 0,24 mg w tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brogalast jest wskazany do stosowania pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie astmy wziewnymi kortykosteroidami i doraźnie stosowanymi krótko działającymi β-agonistami nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli astmy.

Produkt leczniczy Brogalast może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów 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 Brogalast jest również wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywoływany wysiłkiem fizycznym.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Sposób podawania:*
Do stosowania doustnego.
Tabletkę należy żuć.

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg podawana raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, produkt leczniczy Brogalast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Dostosowywanie dawki w tej grupie wiekowej nie jest konieczne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Produkt leczniczy Brogalast w

postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

*Zalecenia ogólne:*
Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Brogalast na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie produktu leczniczego Brogalast należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka jest taka sama niezależnie od płci.

*Stosowanie produktu leczniczego Brogalast zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną:*
Produkt leczniczy Brogalast 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 rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy 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 kolejnymi epizodami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać u pacjentów stopień opanowania objawów astmy.

*Stosowanie produktu leczniczego Brogalast w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywoływany wysiłkiem fizycznym:*
U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywoływany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Stan pacjenta należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. Jeżeli nie została osiągnięta zadowalająca odpowiedź, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia.

*Leczenie produktem leczniczym Brogalast a inne metody leczenia astmy:*
Podczas stosowania produktu leczniczego Brogalast jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych produktem leczniczym Brogalast (patrz punkt 4.4).

*Inne dostępne moce i postaci 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, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich doraźnie odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować krótko działającego β-agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle

liczby inhalacji krótko działającego β-agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Brogalast.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń krwionośnych, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zazwyczaj, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane 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) neuropatia. Pacjentów, u których występują takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

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

Produkt leczniczy Brogalast zawiera aspartam.
Zawiera źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Należy wziąć pod uwagę, że każda tabletka 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 podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.
U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu 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 testowy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

## 4.6 Ciąża i laktacja

*Stosowanie w okresie ciąży*
Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu.
Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem

montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu.
Montelukast można stosować w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

*Stosowanie w okresie laktacji*
W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.
Montelukast może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Montelukast oceniano 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 od 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 (≥1/100 do <1/10) u 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 | | | nadmierne pragnienie |

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, podczas długotrwałego stosowania produktu przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania.

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

***Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*** zwiększona skłonność do krwawień.

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

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

***Zaburzenia układu nerwowego***: zawroty głowy, senność, parestezja, hipoestezja, napady drgawkowe.

***Zaburzenia serca:*** kołatanie serca.

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

***Zaburzenia żołądka i jelit***: biegunka, suchość błony śluzowej jamy 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 skurcze mięśni.

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

Podczas leczenia montelukastem u pacjentów z astmą bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

### 4.9 Przedawkowanie

*Objawy*
Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy, w których montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę 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 zaobserwowano zarówno u dorosłych, jak i u dzieci po przyjęciu dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierna aktywność psychoruchowa.

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, antagoniści 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 eozynofilów. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofilów.

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora $CysLT_1$. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli spowodowany wdychaniem $LTD_4$. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. 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 antygenową. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę eozynofilów we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofilów w drogach oddechowych (mierzoną w plwocinie) i 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, powodował zmniejszenie liczby eozynofilów we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, montelukast w dawce 10 mg raz na dobę spowodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę mierzonej rano natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej $FEV_1$ (zmiana o 10,4% *vs* 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego PEFR (zmiana o 24,5 l/min *vs* 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonistów (zmiana o -26,1% *vs* -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnym kortykosteroidem (procentowa zmiana $FEV_1$ w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklometazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklometazonu o odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 µg dwa razy na dobę; podanie z zastosowaniem komory inhalacyjnej) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji początkowej na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany w stosunku do wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do $FEV_1$: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną odpowiedź kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę $FEV_1$ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W 12-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, powodował poprawę wskaźników kontroli astmy, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora).

Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował zmniejszenie nasilenia objawów występujących w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Ponadto montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał zużycie β-agonistów i kortykosteroidów stosowanych doraźnie w razie zaostrzenia astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż u pacjentów przyjmujących placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po podaniu pierwszej dawki.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat z astmą łagodną z okresami zaostrzenia objawów choroby, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znacząco ($p \leq 0,001$) zmniejszał roczną częstość epizodów zaostrzenia astmy (EE) w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,60 EE względem 2,34 EE). EE został zdefiniowany jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β-agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W trwającym 8 tygodni badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, powodował znaczącą poprawę czynności układu oddechowego (zmiana $FEV_1$ odpowiednio o 8,71% i o 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia doraźnie podawanego β-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, montelukast nie był gorszy od flutykazonu pod względem procentowego zwiększania liczby dni bez konieczności stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD). Przeciętnie po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -2,8 przy 95% CI (przedziale ufności) od -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 od 1,83 l do 20,9 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l 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 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%, przy 95% CI od -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 grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica pomiędzy grupami dla odsetka dni bez użycia β-agonisty, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła 2,7%, przy 95% CI od 0,9 do 4,5.

• Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako okres zaostrzenia astmy, które wymaga stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji) wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio) (95% CI) wynosił 1,38 (1,04 do 1,84).

• Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej

flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 7,3% przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

Znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli stwierdzono w trwającym 12 tygodni badaniu, w którym brali udział dorośli pacjenci (maksymalne zmniejszenie wartości $FEV_1$ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika $FEV_1$ do wartości mieszczących się w granicach 5% $FEV_1$ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 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 (maksymalne zmniejszenie wartości $FEV_1$ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika $FEV_1$ do wartości mieszczących się w granicach 5% $FEV_1$ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy schemacie dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana $FEV_1$ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty odpowiednio o -27,78% i 2,09% względem wartości początkowej).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:*
Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ($C_{max}$) jest osiągane po 3 godzinach ($T_{max}$). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na $C_{max}$ po podaniu doustnym produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.
U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg $C_{max}$ występuje w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, natomiast standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.
Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat, $C_{max}$ występuje w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Średnie $C_{max}$ jest o 66% większe, natomiast średnie $C_{min}$ jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

*Dystrybucja:*
Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenia znakowanego radioaktywnie związku po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych 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 nieoznaczalne.
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 i 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 dawki znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności 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 wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

*Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów:*
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz 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 wydalane z żółcią przyjmuje się, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).
Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt było: zwiększone wydzielanie śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawki powodującej ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. U małp działania niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach prowadzonych na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania w dawce powodującej ponad 24-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-kotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt, 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. (co odpowiada 15 000 mg/m$^2$ pc. u myszy i 30 000 mg/m$^2$ pc. u szczurów) 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).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe w przybliżeniu >200 razy większe niż po dawce klinicznej) u myszy nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.
Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* ani *in vivo* ani działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

# 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 cynamonowy
- 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.
Wielkość opakowań: 28, 56 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Galex, d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Słowenia

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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