

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montenorm, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 4 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza: 1,2 mg aspartamu (E951) w jednej tabletki do rozgryzania i żucia.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowa, dwuwypukła, owalna tabletki z wytłoczonym napisem „M9UT” i „4” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montenorm 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków β -adrenomimetycznych są niezadowalające.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg mogą być również stosowane zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg są również stosowane w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy należy podawać dzieciom pod nadzorem osób dorosłych. Dzieciom, które mają trudności z przyjmowaniem tabletek do rozgryzania i żucia należy przepisać inny produkt.

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, montelukast należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim. W tej grupie wiekowej modyfikowanie dawki nie jest konieczne. Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg nie są zalecane dla dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki wyrównania astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Należy wyjaśnić pacjentom, że leczenie montelukastem powinno być kontynuowane zarówno w czasie, gdy objawy astmy są wyrównane, jak i w okresach zaostrzeń choroby.

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leków u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dawka leku jest niezależna od płci.

Stosowanie montelukastu jako leczenia alternatywnego zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu jako leczenia alternatywnego zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie, jeżeli u pacjentów w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz jeżeli pacjenci nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem napadów częściej niż raz na tydzień, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów w nocy częściej niż dwa razy na miesiąc, ale rzadziej niż raz na tydzień, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeśli do wizyty kontrolnej nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby (zwykle w ciągu jednego miesiąca), należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjentów.

Stosowanie montelukastu w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem może być dominującym objawem astmy przewlekłej, która wymaga leczenia kortykosteroidami wziewnymi. Ocena pacjentów należy przeprowadzić po 2 - 4 tygodniach leczenia montelukastem. Jeśli nie uzyska się zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć wdrożenie dodatkowych leków lub zmianę terapii.

Leczenie montelukastem w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Podczas stosowania montelukastu jako leku pomocniczego obok wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych montelukastem (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane, 10 mg są wskazane do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 15 lat. Tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg są wskazane do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta, że montelukastu w postaci doustnej nie należy stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy należy zastosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku, gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

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

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów stosowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastrymatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, przebiegająca niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu były zwykle, ale nie zawsze, związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidami stosowanymi doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania ze strony serca i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być dokładnie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci z fenyloketonurią muszą wiedzieć, że każda tabletka do rozgryzania i żucia, 4 mg zawiera 0,674 mg fenyloalaniny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w profilaktyce i w długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na właściwości farmakokinetyczne następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem w proporcji 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.

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 przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego uważa się, że montelukast znacząco nie zmienia przemiany leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w czasie ciąży

Ograniczone dane pochodzące ze światowych baz danych dotyczących badań po wprowadzeniu leku do obrotu, obejmujących pacjentki w ciąży, nie sugerują związku pomiędzy stosowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych u dzieci (np. wad kończyn), które zgłaszano rzadko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość tylko w przypadku stosowania bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Montelukast może być stosowany w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to niezbędnie konieczne.

Stosowanie w okresie laktacji

Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka. Ze względu na brak danych odnoszących się do bezpieczeństwa noworodka, montelukastu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy się spodziewać, że montelukast nie będzie wywierał wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

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

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$), nieznana (nie można dokonać oceny na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, u pacjentów leczonych montelukastem często ($>1/100$, $<1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli 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			pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, w okresie obserwacji do 2 lat w przypadku osób dorosłych oraz do 12 miesięcy w przypadku dzieci w wieku od 6 do 14 lat, nie stwierdzono zmian rodzaju i nasilenia działań niepożądanych.

Ogółem, 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również w tej grupie pacjentów nie stwierdzono zmian rodzaju i nasilenia działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca: kołatania serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje/hipoestezje, drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błon śluzowych jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, tworzenie się siniaków, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie lub zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk

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

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

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

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Strauss (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci przy dawkach przekraczających 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci.

W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierna aktywność psychoruchowa.

Leczenie

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. W długoterminowych badaniach nad leczeniem astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego

Kod ATC: R 03 DC 03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofili. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występują w drogach oddechowych u ludzi i mają wpływ na drogi oddechowe, wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz zwiększoną lokalną migrację eozynofili.

Montelukast jest związkiem, który działa po podaniu doustnym, z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β -agonisty. Leczenie montelukastem powodowało zahamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofiliów w drogach oddechowych (ocenionej poprzez pomiar ich liczby w płwocinie). U dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszył liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości pierwszosekundowej – FEV₁ (10,4% w porównaniu z 2,7% zmiany względem wartości wyjściowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (24,5 l/min w porównaniu z 3,3 l/min zmiany względem wartości wyjściowej) oraz spowodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonistów (odpowiednio o -26,1% i -4,6% zmiany względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo, wśród pacjentów przyjmujących montelukast stwierdzono znamienne zmniejszenie wskaźników objawów astmy, zarówno w dzień, jak i w nocy.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas łącznego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β -agonisty wynosiła odpowiednio: -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g dwa razy na dobę, dozownik z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12 tygodni obserwacji w tym badaniu, beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -mimetyków: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu do beklometazonu, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości wyjściowej w porównaniu z około 42% pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano jednakową odpowiedź).

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę parametrów wyrównania astmy, w porównaniu z placebo, niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy w postaci inhalacji lub nebulizacji albo kromoglikan sodowy w postaci inhalacji lub nebulizacji). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie przyjmowało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował poprawę objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, sapania, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności) oraz objawów w nocy, w porównaniu z placebo. Montelukast zmniejszył także zużycie beta-agonistów „w razie potrzeby” oraz kortykosteroidów stosowanych doraźnie, w przypadkach pogorszenia astmy, w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów przyjmujących montelukast obserwowano mniej dni bez astmy w porównaniu do grupy placebo. Efekt działania leku pojawiał się po podaniu jego pierwszej dawki.

W badaniu z grupą kontrolną placebo, z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z astmą łagodną z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znamienne ($p \leq 0,001$) zmniejszał częstość występowania epizodów zaostrzenia

astmy na rok, w porównaniu z placebo (w poszczególnych grupach: 1,60 wzgl. 2,34 epizodów zaostrzeń na rok). (Epizod zaostrzenia określono jako występowanie przez co najmniej 3 kolejne dni objawów astmy w ciągu dnia, wymagających podawania beta-adrenomimetyków lub kortykosteroidów (w postaci doustnej lub wziewnej) albo przyjęcie do szpitala z powodu astmy.) Odsetek zmniejszenia częstości epizodów zaostrzenia na rok wynosił 31,9%, z 95% przedziałem ufności od 16,9 do 44,1.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ 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) i zmniejszenie dawki doraźnie podawanych β -agonistów (odpowiednio o -11,7% i +8,2% względem wartości początkowej).

W badaniu z okresem obserwacji 12 miesięcy porównano skuteczność montelukastu i flutykazonu w postaci wziewnej w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z łagodną astmą przewlekłą. Montelukast był nie mniej skuteczny od flutykazonu w zwiększaniu odsetka dni bez stosowania leków łagodzących napadów astmy, który był głównym punktem końcowym badania. W okresie 12 miesięcy leczenia odsetek dni bez stosowania leków łagodzących napady astmy zwiększył się w grupie przyjmującej montelukast z 61,6 do 84,0 a w grupie przyjmującej flutykazon z 60,9 do 86,7. Różnica średniego zwiększenia tego odsetka pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie znamienna: -2,8 z 95% przedziałem ufności od -4,7 do -0,9, ale mieściła się w zakresie uznanym przed rozpoczęciem badania za nie mniejszą skuteczność kliniczną. Zarówno montelukast, jak i flutykazon umożliwiały uzyskanie lepszego wyrównania astmy w okresie 12 miesięcy terapii, określanego na podstawie kryteriów drugorzędnych:

FEV₁ zwiększyła się z 1,83 l do 2,09 w grupie montelukastu i z 1,85 do 2,14 w grupie flutykazonu. Różnica między grupami, określona jako średnia zwiększenia FEV₁ metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l z 95% przedziałem ufności od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie względem wartości początkowej wyrażone w % należnej FEV₁ wynosiło 0,6% w grupie montelukastu i 2,7% w grupie flutykazonu. Różnica średnich określonych metodą najmniejszych kwadratów zmiany względem wartości początkowej w % należnej FEV₁ była znamienna: -2,2% z 95% przedziałem ufności od -3,6 do -0,7.

Odsetek dni, w których nie stosowano beta-adrenomimetyka zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie montelukastu, a z 38,5 do 12,8 w grupie flutykazonu. Różnica między grupami odsetka dni bez stosowania beta-adrenomimetyka, określona metodą najmniejszych kwadratów, była znamienna: 2,7 z 95% przedziałem ufności od 0,9 do 4,5.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy, wyniósł 32,2% w grupie montelukastu a 25,6% w grupie flutykazonu. Iloraz szans był znamienny, wyniósł 1,38 (95% przedział ufności od 1,04 do 1,84). (Napad astmy zdefiniowano jako okres pogorszenia astmy, który wymagał leczenia steroidami drogą doustną, nieplanowaną wizytę w poradni, izbie przyjęć szpitala lub przyjęcie do szpitala.)

Odsetek pacjentów przyjmujących układowo kortykosteroid (głównie doustnie) w okresie trwania badania wynosił 17,8% w grupie montelukastu a 10,5% w grupie flutykazonu. Różnica średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy grupami wynosiła 7,3%, z 95% przedziałem ufności od 2,9 do 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu FEV₁ do wartości w granicach 5% wyjściowego pomiaru FEV₁ wyniósł odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku 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 FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% wyjściowego FEV₁ wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu oddzielającego kolejne dawki przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę wyrównania astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie dawki β -agonistów odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg, C_{max} jest osiągane w ciągu dwóch godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, C_{max} jest osiągane w ciągu dwóch godzin od podania leku. Średnie C_{max} jest o 66% większe, natomiast średnie C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki powlekane 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 ze znakowanym promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków promieniotwórczych po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

Biotransformacja

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

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

Eliminacja

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 wynikami oceny

biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie w szczególnych grupach pacjentów

Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat właściwości farmakokinetycznych montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Child-Pugh).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u 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

Wyniki otrzymane w badaniach nieklinicznych dotyczących płodności i rozwoju płodowego (nieznacznie obniżona płodność u samic szczurów i częstsze występowanie niepełnego kostnienia u królików) obserwowano wyłącznie przy dawkach znacząco przekraczających maksymalne dawki stosowane u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne tych badań.

Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyska i jest wydzielany do mleka zwierząt. Pozostałe dane pochodzące z badań nieklinicznych nie wnoszą dodatkowych informacji poza zawartymi w niniejszej ChPL.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol (E421)
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aromat wiśniowy
Aspartam (E951)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium

Wielkość opakowań:
Opakowania zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 tabletek do rozgryzania i żucia.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

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