

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Monkasta, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu (w postaci montelukastu sodowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 1,2 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia

Różowe, marmurkowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki, ze ściętymi krawędziami i napisem 4 na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Monkasta wskazany jest w leczeniu astmy jako lek dodatkowy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli objawów za pomocą wziewnych kortykosteroidów, i u których doraźne stosowanie krótko działających β -agonistów nie daje wystarczającej klinicznej kontroli objawów astmy.

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

Produkt leczniczy Monkasta jest również wskazany w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku od 2 lat i starszych, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej.

Zalecana dawka u dzieci w wieku 2-5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, którą należy przyjmować wieczorem. Produkt leczniczy Monkasta należy przyjmować 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po jedzeniu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie wiekowej.

Ogólne zalecenia

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Monkasta na parametry kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie produktu

lecniczego Monkasta należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie produktu leczniczego Monkasta zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Zastosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną można rozważyć jedynie wtedy, gdy w ostatnim czasie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i u pacjentów, którzy nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.1). Astmę przewlekłą łagodną definiuje się jako występowanie objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, lecz rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów w nocy częściej niż dwa razy w miesiącu, lecz rzadziej niż raz w tygodniu, z prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeśli w okresie obserwacji nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli objawów astmy (zwykle w ciągu miesiąca), należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze stopniowanym systemem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać u pacjentów stopień kontroli objawów astmy.

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

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy wymagającej leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeżeli nie została osiągnięta zadowalająca odpowiedź, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia.

Leczenie produktem leczniczym Monkasta a inne metody leczenia astmy

Jeśli leczenie produktem leczniczym Monkasta stosowane jest jako terapia wspomagająca wobec wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem leczniczym Monkasta (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać produktu leczniczego Monkasta 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania montelukastu 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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

Dla dzieci mających problem z przyjmowaniem tabletek do rozgryzania i żucia dostępna jest inna postać farmaceutyczna - granulaty.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki należy rozgryźć przed połyknięciem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, 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. W razie ostrego napadu astmy należy zastosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego wziewnego β -agonisty, pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych lub doustnych.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas równoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych lekami przeciwestmatycznymi, w tym montelukastem, może wystąpić układowa eozynofilia, czasem z klinicznymi objawami zapalenia naczyń odpowiadającymi zespołowi Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia doustnymi kortykosteroidami. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów takie objawy, jak eozynofilia, wysypka związana z zapaleniem naczyń, zaostrzenie objawów płucnych, powikłania sercowe i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać, a zastosowany u nich schemat leczenia poddać ocenie.

Leczenie montelukastem nie zwalnia pacjentów z astmą aspirynową z zakazu przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym, takie jak zmiany w zachowaniu, depresja i skłonności samobójcze były zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych przyjmujących montelukast (patrz punkt 4.8). Objawy mogą być poważne i utrzymywać się, jeśli leczenie nie zostanie przerwane. Dlatego należy przerwać leczenie montelukastem, jeśli podczas leczenia wystąpią zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym.

Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinformować o zdarzeniach o podłożu neuropsychiatrycznym i poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian w zachowaniu.

Szczególne informacje o niektórych składnikach produktu

Ten produkt leczniczy zawiera 1,2 mg aspartamu w każdej tabletce do rozgryzania i żucia. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletce do rozgryzania i żucia, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 interakcji leków montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynndronem 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%. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego

podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, 2C8 i 2C9, 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 testowy z grupy produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie jest inhibitorem CYP 2C8 *in vivo*. Zatem nie przewiduje się, aby montelukast znacząco zmieniał metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest substratem dla CYP 2C8 oraz w mniejszym stopniu również dla 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji montelukastu z gemfibryzolem (inhibitorem zarówno CYP 2C8 jak i 2C9) wykazano, że gemfibryzol 4,4-krotnie zwiększał układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane rutynowe dostosowanie dawki montelukastu przy jednoczesnym podawaniu gemfibryzolu lub innego silnego inhibitora CYP 2C8, jednakże lekarz powinien wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in-vitro* nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i płodu.

Dostępne dane z opublikowanych prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych dotyczących stosowania montelukastu u kobiet w ciąży, oceniających poważne wady wrodzone nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Dostępne badania mają ograniczenia metodologiczne, w tym małą liczebność próby, w niektórych przypadkach retrospektywne zbieranie danych oraz niespójne grupy porównawcze.

Produkt leczniczy Monkasta można stosować w ciąży jedynie wtedy, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast/metabolity przenikają do ludzkiego mleka.

Produkt leczniczy Monkasta można stosować u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Monkasta nie wpływa lub ma nieznaczący wpływ 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 u pacjentów z przewlekłą astmą:

- 10 mg tabletki powlekane u około 4 000 dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 15 lat i starszej,
- 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia u około 1 750 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat oraz

- 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

U pacjentów z astmą sporadyczną montelukast oceniano w następującym badaniu klinicznym:

- granulat 4 mg oraz tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 1,038 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem montelukastu były zgłaszane często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) przez pacjentów leczonych montelukastem i występujące w tej grupie częściej niż w grupie pacjentów otrzymującej placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli pacjenci i młodzież w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n = 795)	Dzieci i młodzież 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

Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego stosowania (do 2 lat u osób dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat) w ramach badań klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów.

Łącznie, 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono 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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu wymienione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów z uwzględnieniem poszczególnych działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	zwiększona skłonność do krwawień
	Bardzo rzadko	trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
	Bardzo rzadko	nacieki eozynofilowe w wątrobie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość

		psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój, drżenie [§])
	Rzadko	zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, tiki
	Bardzo rzadko	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsyjne, zacinanie się w mowie
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	zawroty głowy, senność, parestezja, hipostezja, napady drgawkowe
Zaburzenia serca	Rzadko	kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS), patrz punkt 4.4
	Bardzo rzadko	eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡]
	Niezbyt często	suchość w jamie ustnej, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (ALAT, AspAT)
	Bardzo rzadko	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka [‡]
	Niezbyt często	siniačenje, pokrzywka, świąd
	Rzadko	obrzęk naczyńnioruchowy
	Bardzo rzadko	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	mimowolne oddawanie moczu u dzieci
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka [‡]
	Niezbyt często	osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk
* Kategoria częstości: Zdefiniowana dla każdej reakcji niepożądaney według częstości występowania zgłoszonej w bazie danych badań klinicznych: 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 ($< 1/10\ 000$). † Działanie niepożądane zgłaszane jako bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych. ‡ Działanie niepożądane zgłaszane jako częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych. § Kategoria częstości: Rzadko		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W długotrwałych badaniach dotyczących astmy, w których montelukast podawano w dawkach do 200 mg/dobę pacjentom dorosłym przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg/dobę przez około tydzień, nie stwierdzono istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych oraz dzieci i dawki tak dużej, jak 1 000 mg (około 61 mg/kg masy ciała u 42-miesięcznego dziecka). Wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych u tych pacjentów były zgodne z profilem bezpieczeństwa u dorosłych, jak i dzieci. W większości opisywanych przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane.

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu, i obejmowały: ból brzucha, senność, pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierną aktywność psychoruchową.

Leczenie przedawkowania

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, do stosowania ogólnego, antagoniści receptora leukotrienowego; kod ATC: R03DC03.

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofili. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i powodują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i napływ eozynofili.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Montelukast jest substancją czynną po podaniu doustnym, o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT₁.

W badaniach klinicznych montelukast hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄ w dawkach tak małych, jak 5 mg. Rozszerzenie oskrzeli obserwowane było 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 po prowokacji antygenem. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę eozynofili we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszyło liczbę eozynofili w drogach oddechowych

(mierzoną w płwocinie). U dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 14 lat, montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę eozynofili we krwi obwodowej, jednocześnie powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, montelukast podawany w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę porannego FEV₁ (zmiana o 10,4% vs 2,7% w porównaniu z wartościami początkowymi), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 l/min w porównaniu z wartościami początkowymi) i znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty (zmiana o -26,1% vs -4,6% w porównaniu z wartościami początkowymi). Poprawa w zakresie dokonywanej przez pacjenta oceny dziennych i nocnych objawów astmy była znacząco większa niż w przypadku stosowania placebo.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami (procentowa zmiana w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklometazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklometazonu, odpowiednio dla FEV₁ o 5,43% vs 1,04%; zużycie β -agonisty odpowiednio o -8,70% vs 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 μ g dwa razy na dobę przez dozownik ciśnieniowy), montelukast pozwalał uzyskać szybszą początkową odpowiedź, jednak w 12-tygodniowym badaniu, beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła odpowiednio dla FEV₁ 7,49% vs 13,3%; zużycie β -agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%). Jednakże, w porównaniu z beklometazonem, duży odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągał podobną odpowiedź kliniczną (np. 50% pacjentów leczonych wziewnym beklometazonem uzyskiwało poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, jednocześnie taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W 12-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast podawany w dawce 4 mg raz na dobę poprawiał parametry kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od równoczesnego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroid wziewnie lub w nebulizacji lub kromoglikan sodowy wziewnie lub w nebulizacji). 60% pacjentów nie stosowało żadnego dodatkowego leczenia kontrolującego. Montelukast łagodził objawy dzienne (w tym kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu i ograniczenie aktywności fizycznej) i nocne w porównaniu z placebo. Montelukast zmniejszył też doraźne zużycie β -agonistów oraz kortykosteroidów w zaostrzeniach objawów astmy w porównaniu z placebo. U pacjentów przyjmujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po pierwszej dawce.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znamienne ($p \leq 0,001$) zmniejszył częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ vs 2,34 EZ), [EZ 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 kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą sporadyczną i u których nie występowała przewlekła astma, leczonych montelukastem przez 12 miesięcy, podawanym raz na dobę w dawce 4 mg lub jako serie 12-dniowej terapii rozpoczynającej się w czasie wystąpienia objawów astmy. Brak znaczącej różnicy między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a grupą otrzymującą placebo w liczbie epizodów astmy kończących się napadem astmy, definiowanym jako epizod astmy wymagający skorzystania z pomocy personelu medycznego, jak nieplanowana wizyta u lekarza, w izbie przyjęć lub szpitalu, lub też leczenia kortykosteroidami podawanymi doustnie, dożylnie lub domięśniowo.

W 8-tygodniowym badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast podawany w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił czynność układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% vs 4,16% w porównaniu z wartością początkową; zmiana porannego PEFr odpowiednio o 27,9 l/min vs 17,8 l/min) oraz zmniejszył zużycie doraźnie β -agonisty (odpowiednio o -11,7% vs +8,2% w porównaniu z wartością początkową).

W trwającym 12 miesięcy badaniu, porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z łagodną astmą przewlekłą, montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększania odsetka dni bez objawów astmy (ang. asthma rescue-free days, RFDs), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Średnio w 12-miesięcznym okresie leczenia, odsetek RFDs zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast i od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica między grupami pod względem zwiększenia wartości odsetka RFD dla astmy, obliczonego metodą najmniejszych kwadratów, była istotna statystycznie i wynosiła -2,8 z 95% CI od -4,7 do -0,9, ale znajdowała się w zakresie zdefiniowanym uprzednio jako „nie gorsza klinicznie”. Zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły również stopień kontroli objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych zmiennych, ocenianych podczas 12-miesięcznego okresu leczenia: FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie stosującej montelukast i od 1,85 l do 2,14 l w grupie stosującej flutykazon. Średnia różnica wartości FEV₁ między grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l z 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ w stosunku do wartości początkowej i 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 FEV₁ od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -2,2% z 95% CI od -3,6 do -0,7.

Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β -agonistę, zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie otrzymującej montelukast i z 38,5 do 12,8 w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica między grupami, w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów dla odsetka dni, w których stosowano β -agonistę, wyniosła 2,7 z 95% CI od 0,9 do 4,5.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (napad astmy zdefiniowany jako okres zaostrzenia astmy wymagający leczenia doustnymi steroidami, nieplanowanych wizyt u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji) wynosił 32,2 w grupie otrzymującej montelukast i 25,6 w grupie otrzymującej flutykazonu; iloraz szans (95% CI) równy 1,38 (od 1,04 do 1,84).

Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy ogólnie (głównie doustnie) w okresie badania wyniósł 17,8% w grupie otrzymującej montelukast i 10,5% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 7,3% z 95% CI od 2,9 do 11,7.

W 12-tygodniowym badaniu u osób dorosłych wykazano znaczące zmniejszenie skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem (ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB) (maksymalne zmniejszenie FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast i 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wartości FEV₁ do zawartych w zakresie 5% początkowego FEV₁ wynosił odpowiednio 44,22 min vs. 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały okres 12-tygodniowego badania. Zmniejszenie EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie FEV₁ odpowiednio o 18,27% vs. 26,11%; czas powrotu wartości FEV₁ do wartości równej 5% wartości początkowej FEV₁ wynosił odpowiednio 17,76 min vs. 27,98 min). W obu badaniach działanie oceniano przed podaniem kolejnej dawki leku przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą i z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, znacznie poprawiało stopień kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% vs. -1,74%, względem wartości początkowych i zmniejszenie całkowitego stosowania β -agonisty o -27,78% vs. 2,09% względem wartości początkowych).

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}) osiągane jest po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Biodostępność po podaniu doustnym i C_{max} nie ulegają zmianie po spożyciu standardowego posiłku. 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} osiągane jest w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po standardowym posiłku.

Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat, C_{max} osiągane jest w ciągu dwóch godzin. Średnie C_{max} jest o 66% większe, podczas gdy średnie C_{min} jest mniejsze niż u dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Średnia objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioizotopami montelukastu wykazały jego minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia leku znakowanego radioizotopem po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast jest intensywnie metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek klinicznych, stężenie metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym było nieoznaczalne, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Ponadto CYP 3A4 i 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że intrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmienia parametrów farmakokinetycznych montelukastu u zdrowych osób, które otrzymywały codziennie 10 mg montelukastu. Na podstawie wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby można stwierdzić, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym montelukastu jest minimalny.

Wydalanie

U zdrowych dorosłych osób klirens osoczowy montelukastu wynosi średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dniowej zbiórki, a <0,2% w moczu. W połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, dane te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie z żółcią.

Stosowanie w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w wieku podeszłym lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20- i 60-krotnie większych od dawki zalecanej dla dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u zwierząt obserwowano niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych: aktywności ALAT, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksyczności u zwierząt było: zwiększone wydzielanie śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia elektrolitowe. Występowały one po zastosowaniu dawek, po których narażenie ogólnoustrojowe było >17-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych działań niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe >232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność i zdolność do rozrodu przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż zwykle stosowana dawka lecznicza. W badaniu płodności samic szczura obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków po dawce 200 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe >69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia, w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt, przy narażeniu ogólnoustrojowym >24-krotnie większym niż podczas stosowania dawek klinicznych. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

Po jednorazowym podaniu doustnym montelukastu sodowego w maksymalnej badanej dawce do 5 000 mg/kg mc. nie stwierdzono zgonów myszy i szczurów (15 000 mg/m² pc. i 30 000 mg/m² pc., odpowiednio u myszy i u szczurów). Taka dawka odpowiada dawce 25 000-krotnie większej od zalecanej dawki dobowej dla dorosłego człowieka (zakładając, 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-krotnie większe niż w przypadku dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego u myszy podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Montelukast nie miał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* ani też działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Aspartam (E 951)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Aromat wiśniowy (zawierający również triacetynę (E 1518))
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Alu/PVC/Alu: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 lub 200 tabletek do rozgryzania i żucia, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODPMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14833

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.02.2024