

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Aurobindo, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekane zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 10 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 88.62 mg laktozy jednowodnej/tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Kwadratowe tabletki powlekane barwy beżowej, o zaokrąglonych brzegach (o średnicy 8,1 mm), z wytłoczonym symbolem „X” po jednej stronie i „54” po drugiej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Aurobindo jest wskazany jako lek dodatkowy w leczeniu astmy przewlekłej, łagodnej lub umiarkowanej, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. U pacjentów, u których montelukast wskazany jest w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa.

Montelukast Aurobindo jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka stosowanie u dzieci i młodzieży 15 lat z astmą lub z astmą i jednoczesnym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, powinny przyjmować jedną tabletkę powlekaną 10 mg jeden raz na dobę, wieczorem..

Zalecenia ogólne:

Korzystny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia.. Montelukast może być przyjmowany z posiłkiem lub na czczo. Należy doradzić pacjentom, aby kontynuowali leczenie produktem Montelukast Aurobindo zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Nie należy stosować produktu leczniczego Montelukast Aurobindo jednocześnie z innymi lekami zawierającymi tę samą substancję czynną - montelukast.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak

danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku nie zależy od płci.

Montelukast a inne metody leczenia astmy.

Montelukast może zostać dołączony do stosowanego aktualnie schematu leczenia.

Kortykosteroidy wziewne:

Montelukast może być stosowany jako lek dodatkowy w leczeniu pacjentów, u których kortykosteroidy wziewne i doraźnie stosowane krótko działające leki z grupy β agonistów nie zapewniają wystarczającej klinicznej kontroli astmy. Montelukast nie powinien być stosowany zamiast kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

Nie podawać leku Montelukast 10 mg tabletek powlekanych dzieciom w wieku poniżej 15 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Montelukast 10 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

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

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

Sposób podawania:

Do stosowania doustnego.

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

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

Nie należy zastępować montelukastem kortykosteroidów wziewnych lub doustnych.

Brak danych, które wskazywałyby na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

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 glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia glikokortykosteroidem stosowanym doustnie. Pomimo tego, że związek przyczynowy ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został ustalony, 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 wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

U pacjentów z astmą aspirynową, pomimo leczenia montelukastem, należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych..

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole powierzchni pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 2C8 i 2C9, 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 dotyczące interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego uważa się, że montelukast nie zmienia istotnie metabolizmu leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji leków, w tym gdy zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, ale lekarze powinni wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku 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

Ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodka (płodu).

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących zastosowania leku podczas ciąży nie wskazują na istnienie związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), rzadko opisywanych po wprowadzeniu leku do obrotu na świecie.

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

Karmienie piersią

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

Nie wiadomo, czy montelukast/metabolity przenikają do mleka ludzkiego

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Montelukast Aurobindo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą;
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 pacjentów i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą i z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci i młodzieży 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)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

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

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz specjalną terminologią opisującą działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została oszacowana na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Układy narządowe	Działanie niepożądane	Kategoria przenoszenia *
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie.	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm pobudzenie psychoruchowe w tym, lęk, ,	Niezbyt często

	pobudzenie, w tym zachowanie agresywne, wrogość, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie [§])	
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	Omamy, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, hipostezeje, drgawki.	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	kołatanie serca.	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa.	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡] .	Często
	suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy	Często
	Zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, watorbowo-komórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii).	Bardzo Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka [‡]	Często
	siniaczenie, świąd, wysypka,	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka [‡] .	Często
	astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk,	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: określona dla każdego działania niepożądanego na podstawie zgłaszania w badaniach klinicznych: bardzo często: Bardzo często (1/10), często (1/100 do <1/10), niezbyt często (1/1000 do <1 / 100), rzadko (1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).</p> <p>‡ To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych bardzo często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo</p> <p>‡ To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>§Kategoria częstości: Rzadko</p>		

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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Objawy przedawkowania

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów eozynochłonnych. Te ważne mediatory sprzyjające rozwojowi astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 ($CysLT_1$) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich i makrofagach dróg oddechowych) oraz na innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach eozynochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują: skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów eozynochłonnych. CysLT uwalniane są z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji, i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Wykazano, że donosowa prowokacja leukotrienami cysteinylowymi powodowała zwiększenie oporu w przewodach nosowych oraz nasilenie objawów niedrożności nosa.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, który z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorami CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją alergenem. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów eozynochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że leczenie montelukastem spowodowało znaczące zmniejszenie liczby granulocytów eozynochłonnych w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

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

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

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w objawowym leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą i z występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym podawanie montelukastu w postaci tabletek 10 mg raz na dobę spowodowało istotną statystycznie poprawę w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa (ang. *Daily Rhinitis Symptoms Score*) w porównaniu z placebo. Wynik w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wartością średnią dla objawów ze strony nosa występujących w ciągu dnia (czyli przekrwienie nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i objawów ze strony nosa występujących w nocy (czyli przekrwienie nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu i liczba przebudzeń w ciągu nocy). Pacjenci i lekarze stwierdzili znaczącą poprawę w ogólnej ocenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z grupą placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

W 8-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego, w porównaniu z placebo (zmiana FEV₁ 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości początkowych, poranne PEF_R 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości początkowych) oraz zmniejszenie zużycia β-agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% wobec +8,2% w stosunku do wartości początkowych).

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalny spadek wartości FEV₁ wyniósł 22,33% w grupie

przyjmującej montelukast wobec 32,40% w grupie placebo; czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV₁ wyniósł 44,22 min wobec 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci (maksymalny spadek wartości FEV₁ wyniósł 18,27% wobec 26,11%; czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV₁ wyniósł 17,76 min wobec 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy schemacie dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁: 8,55% wobec -1,74% w stosunku do wartości początkowych i zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty: -27,78% wobec 2,09% w stosunku do wartości początkowych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte 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. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

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

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

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

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz CYP 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że itrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych osób otrzymujących montelukast w dawce 10 mg. badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

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

Szczególne grupy pacjentów:

Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną 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 modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów w klasyfikacji Child-Pugh).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania zalecanej dawki 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach dotyczących działania toksycznego stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych: aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i trójglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawki, która powodowała ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż obserwowane po dawkach klinicznych. U małąp działania niepożądane wystąpiły po zastosowaniu dawek od 150 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż narażenie ogólnoustrojowe po zastosowaniu dawek klinicznych. Niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa zaobserwowano w badaniach płodności samic szczura otrzymujących montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia, w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej, przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E572)

Skład otoczki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza 6 cP (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba (E903)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności butelki z HDPE po otwarciu: 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium

Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 i 200 tabletki

Butelki z HDPE z zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku:

Opakowania: 30 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21508

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

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

04.01.2018