

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orilukast, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia produktu leczniczego Orilukast, 4 mg zawiera 4 mg montelukastu w postaci 4,16 mg montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Aspartam (E 951) 0,3 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Orilukast jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających  $\beta$ -agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

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

Orilukast jest również wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których dominującym objawem astmy jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej.

Zalecaną dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, produkt leczniczy Orilukast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

### *Zalecenia ogólne*

Wpływ terapeutyczny produktu leczniczego Orilukast na wskaźniki kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że stosowanie produktu leczniczego Orilukast należy kontynuować zarówno w czasie, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzeń astmy.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo dla obu płci.

### *Stosowanie produktu leczniczego Orilukast zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną*

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z przewlekłą astmą łagodną należy rozważać jedynie, jeżeli u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz jeżeli pacjenci nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem napadów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy epizodami. Jeśli w trakcie leczenia (zwykle w ciągu jednego miesiąca) kontrola objawów astmy jest niezadowolająca, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień kontroli objawów astmy u pacjentów.

### *Stosowanie produktu leczniczego Orilukast w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem astmy 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, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeśli nie została osiągnięta zadowolającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

### *Leczenie produktem leczniczym Orilukast w odniesieniu do innych metod leczenia astmy*

Podczas stosowania produktu leczniczego Orilukast jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych produktem leczniczym Orilukast (patrz punkt 4.4).

Dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej dostępne są tabletki 10 mg.

### *Dzieci i młodzież*

Nie wolno podawać produktu Orilukast o mocy 4 mg dzieciom w wieku poniżej 2 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Orilukast o mocy 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat dostępne są tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg.

### Sposób podawania:

Podanie doustne.

Tabletkę można żuć lub połknąć. Jeśli tabletkę ma być połknięta, należy popić ją wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody).

## **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

**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.**

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie stosowali doustnej postaci montelukastu do leczenia ostrych napadów astmy oraz aby do tego celu mieli przygotowany łatwo dostępny, zwykle stosowany przez nich doraźnie odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego, wziewnego beta-agonistę. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działających beta-agonistów, powinni jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

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

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

U pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, rzadko może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem leczenia doustnymi kortykosteroidami. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churga-Strauss. Przypadki te były czasem związane ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem kortykosteroidu stosowanego doustnie. Pomimo, że nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego, lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwują u pacjentów eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie ocenić.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, należy unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

##### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg aspartamu w każdej tabletkę. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek 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 nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny,

prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynonem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9, dlatego 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.

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8, a w mniejszym stopniu są nim również 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym interakcji między lekami obejmującymi montelukast i gemfibrozyl (inhibitor CYP 2C8 oraz 2C9) wykazano, że gemfibrozyl zwiększa ponad 4,4 razy ogólnoustrojową ekspozycję na montelukast. Nie ma konieczności rutynowej zmiany dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, jednak lekarz powinien mieć na uwadze możliwe zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.

Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji ze słabszymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprym). Stosowanie montelukastu równocześnie z itrakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP 3A4, nie powodowało znaczącego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) 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 Orilukast może być stosowany w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

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

Produkt leczniczy Orilukast może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy się spodziewać, aby montelukast mógł wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany u pacjentów z przewlekłą astmą w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej.
- 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 około 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Montelukast był oceniany w następującym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą okresową:

- granulat i tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 1038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem leku i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

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

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

Łącznie 502 dzieci w wieku 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 u tych pacjentów nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa podczas długotrwałego leczenia.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgodnie z klasyfikacją układów narządów oraz z określeniem poszczególnych działań niepożądanych. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych opierają się na badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych†	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do występowania krwawień	Rzadko

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Kategoria częstości występowania*</b>
	trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym: koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, lęk, pobudzenie, włączając zachowania agresywne lub wrogość, depresja, nadmierna aktywność psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój, drżenie§)	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	omamy, dezorientacja myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsywne, zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezja / niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (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	podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, miężdżowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka‡	Często
	siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym skurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	mimowolne oddawanie moczu u dzieci	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka‡	Często
	astenia / zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki	Niezbyt często
<p>* Kategoria częstości występowania: ustalona dla każdego z określonych działań niepożądanych na podstawie częstości występowania zgłaszanej w bazie danych badań klinicznych: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>), niezbyt często (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>), bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p>‡To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako bardzo częste u pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>‡To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako częste u pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>§Kategoria częstości występowania: 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181 C, 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 badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy, w których 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 jeden tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Zgłoszenia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz przyjęcia 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 leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak 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, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty i pobudzenie psychoruchowe.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, antagonistą 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 eozynofików. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofików.

#### Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane działaniem beta-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem powodowało zahamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofików we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znaczące zmniejszenie liczby eozynofików w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofików we krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą kontroli astmy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach u dorosłych, montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV<sub>1</sub> (10,4% w porównaniu do 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego



przepływu wydechowego (PEFR) (24,5 L/min w porównaniu do 3,3 L/min względem wartości początkowej) oraz spowodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia beta-agonisty (-26,1% w porównaniu do -4,6% względem wartości początkowej). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów objawów astmy występujących w dzień i w nocy była znamienne większa niż w grupie placebo.

W badaniach u dorosłych wykazano, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w porównaniu do wartości początkowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu wynosiła odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia beta-agonisty wynosiła odpowiednio: -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg dwa razy na dobę, dozownik z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV<sub>1</sub>: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia beta-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu do beklometazonu znaczny odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągnął podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy u około 42% pacjentów leczonych montelukastem uzyskano taką samą odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało żadnych innych leków kontrolujących astmę. Montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świstów, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności) i w nocy. Ponadto, w grupie przyjmującej montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia beta-agonisty i kortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie terapeutyczne osiągnięto po pierwszej dawce.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą łagodną z okresowymi zaostrzeniami, montelukast podawany w dawce 4 mg raz na dobę zmniejszył istotnie ( $p \leq 0,001$ ) częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 i 2,34). (Zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako utrzymywanie się przez  $\geq 3$  kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania beta-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 badaniu z grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą sporadyczną, ale bez astmy przewlekłej, leczenie montelukastem stosowano w okresie 12 miesięcy, podając lek w schemacie 4 mg raz na dobę lub w serii 12-dniowych kursów rozpoczynanych w momencie pojawienia się epizodu objawów sporadycznych. Nie obserwowano istotnej różnicy między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a grupą placebo w zakresie liczby epizodów astmy kończących się napadem astmy, zdefiniowanych jako epizody astmy wymagające korzystania z usług opieki zdrowotnej, takich jak nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim, oddziale pomocy doraźnej lub szpitalu albo zastosowania kortykosteroidów w postaci doustnej, dożylniej czy domięśniowej.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znamienne poprawił wskaźniki

czynności układu oddechowego (zmiana FEV<sub>1</sub> 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 zużycia „doraźnie” podawanego beta-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2% względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano taką samą skuteczność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (rescue-free days, RFD), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Średnio po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami pod względem średniego zwiększenia procentowej wartości RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna statystycznie (-2,8 z 95% CI: -4,7; -0,9), ale utrzymywała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień kontroli objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

FEV<sub>1</sub> zwiększyła się z 1,83 L do 2,09 L w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 L do 2,14 L w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica zwiększenia wartości FEV<sub>1</sub> pomiędzy badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l (przy 95% CI: -0,06 - 0,02). Średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> od początku badania wyrażone jako procent wartości należnej FEV<sub>1</sub> wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV<sub>1</sub> od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna i wynosiła -2,2% (95% CI: -3,7; -0,7).

Odsetek dni, w których pacjenci stosowali beta-mimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie odsetka dni, w których pacjenci stosowali beta-mimetyk, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna i wyniosła 2,7% (95% CI: 0,9; 4,5).

Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako okresowe zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wizyty u lekarza, zgłoszenia się do izby przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem i 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (95% CI) był istotny i wyniósł 1,38 (1,04; 1,84).

Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon, przy czym średnia różnica między grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła 7,3% (95% CI: 2,9; 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu, przeprowadzonym u pacjentów dorosłych, stwierdzono istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu FEV<sub>1</sub> do wartości w granicach 5% początkowego FEV<sub>1</sub> wynosił odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% początkowej wartości FEV<sub>1</sub> wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia beta-agonisty 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 na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte w ciągu 3 godzin ( $t_{max}$ ). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na wartość  $C_{max}$  po doustnym podaniu. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg,  $C_{max}$  jest osiągnięte w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg,  $C_{max}$  jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin po podaniu leku. Średnie  $C_{max}$  jest o 66% większe, natomiast średnie  $C_{min}$  jest mniejsze w porównaniu z wartością u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Montelukast jest intensywnie metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 i 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 na dobę. Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów 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 promieniotwórczo 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, że montelukast i jego metabolity są wydalane prawie wyłącznie z żółcią.

### Stosowanie w różnych grupach pacjentów

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (> 9 w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u 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 przeprowadzonych na zwierzętach, dotyczących działania toksycznego leku, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i trójglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te występowały po podaniu leku w dawkach, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była > 17 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca ekspozycję ogólnoustrojową > 232 razy większą niż dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest 24 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach dotyczących płodności, w których samicom szczura podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa > 69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej przy ekspozycji ogólnoustrojowej > 24 razy większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydalany z mlekiem zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Taka dawka odpowiada dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej dla osób dorosłych (zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około > 200 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż dawka kliniczna) nie wykazuje działania fototoksycznego u myszy podczas naświetlania promieniowaniem UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E 421)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Aspartam (E 951)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Aromat wiśniowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w tłoczone na zimno foliowe blistry zgrzewane z folią aluminiową (blistry Aluminium/Aluminium). Blistry pakowane są w tekturowe pudełka. Wielkość opakowań: 28, 56, 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 18549

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 sierpnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.02.2017

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

26.02.2024