

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Romilast, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 1,5 mg aspartamu (E 951).

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 206,463 mg mannitolu (E 421).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowa do czerwonej, marmurkowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka z wytłoczonym napisem „MT5” z jednej strony i gładka z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Romilast jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną do umiarkowanej, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Romilast może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować wziewnych glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Romilast jest również wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Podanie doustne.

Dawkowanie

Dawką dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg podawana raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Romilast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Romilast na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie produktu leczniczego Romilast 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 z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo, zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie produktu leczniczego Romilast zamiast małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, z prawidłową czynnością płuc pomiędzy kolejnymi epizodami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze stopniowanym schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać u pacjentów stopień kontroli objawów astmy.

Leczenie produktem leczniczym Romilast a inne metody leczenia astmy

Jeżeli leczenie produktem leczniczym Romilast stosowane jest jako terapia wspomagająca wobec wziewnych glikokortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych glikokortykosteroidów produktem leczniczym Romilast (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Romilast w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności montelukastu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg stanowią postać alternatywną przeznaczoną do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

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 objawy neuropsychiatryczne.

Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinformować, aby zwracali uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym i poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian w zachowaniu.

Pacjentów należy poinformować, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich doraźnie odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów 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 zespołowi Churga-Strauss, często leczonego glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu były czasami związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia glikokortykosteroidem stosowanym doustnie. Chociaż związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został potwierdzony, 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 ocenić stosowany dotychczas schemat leczenia.

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

Ważne informacje o substancjach pomocniczych

Romilast zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Każda tabletkę do rozgryzania i żucia 5 mg zawiera 1,5 mg aspartamu w ilości odpowiadającej 0,842 mg fenyloalaniny na dawkę. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

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

Ten produkt leczniczy zawiera mannitol, który może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP 3A4, 2C8 oraz 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.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat testowy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast

znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym, dotyczącym interakcji leków z zastosowaniem montelukastu i gemfibrozylu (inhibitor zarówno CYP 2C8, jak i 2C9), gemfibrozyl zwiększał 4,4-krotnie układową ekspozycję na montelukast. Podczas jednoczesnego stosowania montelukastu z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8 dostosowanie dawkowania montelukastu nie jest wymagane, 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

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu 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.

Romilast można stosować w ciąży jedynie wówczas, 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 lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Romilast 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

Montelukast 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 oceniano w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane w dawce 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych,
- tabletki do rozgryzania i żucia w dawce 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież 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 produktu leczniczego przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały wymienione poniżej w tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz określoną terminologią działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych†	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
	trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie§)	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsyjne, jękanie się	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezja i (lub) hipostezeza, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. <i>Churg-Strauss Syndrome, CSS</i>) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej,	Niezbyt często

	niestrawność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka†	Często
	siniačenje, pokrzywka, świąd	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 nerek i dróg moczowych	mimowolne oddawanie moczu u dzieci	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka‡	Często
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
*Częstość występowania zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach 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 ($< 1/10\ 000$) †Działania niepożądane zgłaszane jako bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych. ‡Działania 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, fax: +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 dorosłym pacjentom podawano montelukast w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

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

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierna aktywność psychoruchowa.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora leukotrienowego
kod ATC: R03D C03

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 wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofili.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest substancją czynną po podaniu doustnym o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast 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) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV₁ (zmiana o 10,4% vs 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana o -26,1% vs -4,6% względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania prowadzone z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (procentowa zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklometazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklometazonu o odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zużycie β-agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 µg, dwa razy na dobę przez dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji początkowej na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (procentowa zmiana względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu z beklometazonem u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną odpowiedź kliniczną (tzn. u 50%

pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W badaniu 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 grupą placebo, powodował znaczącą poprawę czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFr odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia „doraźnie” podawanego β -agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu, porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, z łagodną astmą przewlekłą, montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększania odsetka dni, w których nie było konieczne doraźne stosowanie leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFDs), co było pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Średnio, podczas 12-miesięcznego okresu leczenia, odsetek RFD zwiększył 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 zwiększenia wartości odsetka RFD dla astmy obliczonego metodą najmniejszych kwadratów, była istotna statystycznie (-2,8, z 95% CI (przedział ufności) od -4,7 do -0,9), ale utrzymywała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza. Zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiały także stopień kontroli astmy w drugorzędowych zmiennych, ocenianych podczas 12-miesięcznego okresu leczenia:

- FEV₁ zwiększył 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. Różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l z 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie w stosunku do wartości początkowej, wyrażone jako procent należnej wartości FEV₁, wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów wyrażonych jako % należnej wartości FEV₁ dla zmiany w stosunku do wartości początkowych wyniosła: -2,2%, z 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których zastosowano β -agonistę, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Różnica pomiędzy grupami, w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów dla odsetka dni z zastosowaniem β -agonisty wyniosła: 2,7%, z 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (napad astmy zdefiniowano jako okres zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio) (95% CI) był istotny i wynosił 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów była istotna: 7,3%, przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu, w którym brali udział dorośli pacjenci, stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wynosił w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się

w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne glikokortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu leczniczego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną w dawce 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz 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.

Dalsze 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 dawki znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem

czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek powodujących ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach prowadzonych na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do rozrodu podczas stosowania w dawce powodującej ponad 24-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono częstsze występowanie niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

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

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe w przybliżeniu ponad 200-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego u myszy 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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/HDPE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28, 30 lub 50 tabletek do rozgryzania i żucia.

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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa,
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20545

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.07.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.02.2024 r.