

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Medreg, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 10 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 106,7 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnożółto-brązowe (beżowe), owalne, tabletki powlekane z wytłoczonym „I” po jednej stronie i „114” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Medreg, tabletki powlekane są wskazane pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających  $\beta$ -mimetyków są niezadowolające.

U pacjentów z astmą oskrzelową, montelukast stosowany w leczeniu astmy może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast Medreg, tabletki powlekane są również wskazane w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i powyżej z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa to jedna tabletki 10 mg raz na dobę, wieczorem.

##### Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie montelukastu należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Produkt ten nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tę sama substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku lub z niewydolnością nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest taka sama, niezależnie od płci.

### Leczenie montelukastem a inne metody leczenia astmy

Montelukast można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia.

#### *Glikokortykosteroidy wziewne*

Montelukast można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów oraz w razie konieczności krótko działających  $\beta$ -mimetyków nie zapewnia właściwej klinicznej kontroli astmy. Montelukastem nie należy zastępować glikokortykosteroidów w postaci wziewnej (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie stosować montelukastu, 10 mg, tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność montelukastu 10 mg, tabletki powlekane, nie zostało ustalone u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dla dzieci w wieku poniżej 15 lat dostępne są inne moce/postaci farmaceutyczne. Tabletki 4 mg do rozgryzania i żucia przeznaczone są dla dzieci w wieku 2 do 5 lat. Tabletki 5 mg do rozgryzania i żucia przeznaczone są dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

#### Sposób podawania

Produkt ten może być stosowany z posiłkiem lub bez.

### **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, że nie wolno stosować montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do odpowiedniego leku zwykle stosowanego przez nich doraźnie. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działający wziewny  $\beta$ -mimetyk. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działających  $\beta$ -mimetyków, 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 klinicznymi objawami zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, związane były ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem glikokortykosteroidów doustnych. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z wystąpieniem zespołu Churga-Straussa. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których występują takie objawy, należy ponownie przebadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie zmienia konieczności unikania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na astmę wrażliwych na kwas acetylosalicylowy.

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym zgłaszano u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Montelukast Medreg (patrz punkt 4.8). Pacjenci i lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym. Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian. Lekarze przepisujący lek powinni dokładnie ocenić

ryzyko i korzyści wynikające z dalszego leczenia produktem leczniczym Montelukast Medreg, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Ten produkt zawiera laktozę. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera sód w ilości 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 podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynonem w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital, pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9, dlatego należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z produktami leczniczymi 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) wskazywały, 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).

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. trimetoprimem). 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, rozwój zarodka lub płodu. Ograniczona ilość danych pochodzących z baz danych dotyczących zastosowań leku w ciąży nie sugerują istnienia związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu i występowaniem wad rozwojowych (tj. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu. Montelukast można stosować w okresie 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/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Montelukast 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. Jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

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

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane 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	Dorośli pacjenci 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	

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu zostały wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, z zastosowaniem właściwej terminologii działań niepożądanych. Kategorie częstości występowania oszacowano opierając się na odpowiednich badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcje 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 reakcje anafilaktyczne	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie§).	Niezbyt często

	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki nerwowe	Rzadko
	omamy, splątanie, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie, zespoły obsesyjno-kompulsywne	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, hipoestezje, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Straussa ( <i>Churg-Strauss Syndrome, CSS</i> , patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka <sup>†</sup> , nudności <sup>‡</sup> , wymioty <sup>‡</sup>	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT),	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka <sup>‡</sup>	Często
	siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	moczenie u dzieci	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka <sup>‡</sup>	Często
	osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>*Kategoria częstości występowania: zdefiniowana dla każdego działania niepożądanego na podstawie częstości występowania odnotowanej 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 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), Rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>), Bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup>To działanie niepożądane, które określono jako występujące bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast, występowało również bardzo często w grupie placebo w badaniach klinicznych.</p> <p><sup>‡</sup>To działanie niepożądane, które określono jako występujące często u pacjentów otrzymujących montelukast, występowało również często w grupie placebo w badaniach klinicznych.</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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz tak dużej dawki jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leku 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 obejmowały ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierną aktywność psychoruchową.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest eliminowany 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 ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofików. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju 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 dróg oddechowych i makrofagach obecnych w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofikach i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLTs związane są z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie, leukotrieny wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ eozynofików. W astmie, działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofików. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Przeprowadzony test prowokacji wewnętrznosowej z zastosowaniem CysLT wykazał nasilenie niedrożności przewodów nosowych i objawów zatkania nosa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem  $CysLT_1$ . W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast już w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem  $LTD_4$ . Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem  $\beta$ -mimetyku 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 eozynofików we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem

znacząco zmniejszało liczbę eozynofiliów 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 – FEV<sub>1</sub> (zmiana 10,4% w porównaniu do 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana 24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz spowodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-mimetyków (-26,1% w porównaniu do -4,6% względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w porównaniu do wartości wyjściowych 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 β-mimetyku: 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 β-mimetyków: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu do beklometazonu, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą oskrzelową i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniach tych, montelukast w tabletkach 10 mg podawany raz na dobę, wykazał statystycznie istotną poprawę w dobowej ocenie objawów zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z placebo. Dobowa ocena objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wypadkową objawów nosowych występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i objawów występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz ilość przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, dokonanej przez pacjentów i lekarzy, poprawa objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była znamienna w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

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

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu FEV<sub>1</sub> do wartości w granicach 5% wyjściowego pomiaru FEV<sub>1</sub> wynosił odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się

w granicach 5% wyjściowego FEV<sub>1</sub> wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu oddzielającego kolejne dawki podawane raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne glikokortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β-mimetyków 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<sub>max</sub>) jest osiągnięte po 3 godzinach (T<sub>max</sub>). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na wartość C<sub>max</sub> po doustnym podaniu leku. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg, C<sub>max</sub> jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

### 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 radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków znakowanych radioaktywnie po 24 godzinach od podania leku było minimalne we wszystkich innych 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 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. 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 średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu 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 wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

### Stosowanie w różnych grupach pacjentów

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

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej 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 dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce >17 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka >232 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki do 24 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada dawce >69 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej dla dawki większej >24 razy niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydalany z mlekiem u zwierząt.

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

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka około >200 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Mannitol

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

#### Otoczka Opadry yellow 20A520007:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Wosk Carnauba

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są blistry Al/PVC/Al/OPA, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 140, 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

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

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2116/15, Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republika Czeska

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

24080

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-06-27  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2022-02-11

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

2022-05-19