

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmenol, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana:

beżowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Asmenol jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi  $\beta$ -agonistami są niezadowolające.

U pacjentów astmą, u których Asmenol jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawką dla osób w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletki powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Asmenol można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Asmenol na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że leczenie produktem leczniczym Asmenol powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Nie należy stosować produktu leczniczego Asmenol jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania 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. Dawka leku jest jednakowa dla mężczyzn i kobiet.

#### Stosowanie produktu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Produkt Asmenol można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia.

Wziewne kortykosteroidy: Produkt Asmenol można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie podawanych krótko działających  $\beta$ -agonistów, nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Produktem Asmenol nie należy zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Granulat 4 mg jest wskazany dla dzieci w wieku od 6 miesięcy 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**

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować produkt krótko działającego  $\beta$ -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego  $\beta$ -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu czasami były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie zbadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

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

Zgłaszano zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Asmenol (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 Asmenol, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Produkt Asmenol zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu z noretynodronem 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 izoenzymu CYP3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go z produktami leczniczymi pobudzającymi aktywność CYP3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują na to, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczące interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 *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 cytochromu CYP 2C8 i w mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniach klinicznych nad interakcjami montelukastu i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP2C8 i 2C9), gemfibrozyl zwiększał układową ekspozycję montelukastu 4,4-krotnie. Dostosowanie dawki montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi inhibitorami CYP 2C8 nie jest konieczne, ale lekarz powinien być świadomy możliwości nasilenia działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, nie przewiduje się wystąpienia ważnych klinicznie interakcji ze słabszymi inhibitorami cytochromu CYP 2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie zwiększało znacząco 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.

Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań produktu w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (np. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

### Karmienie piersią

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

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

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

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

Montelukast został oceniony w następujących badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z astmą przewlekłą:

- tabletki powlekane 10 mg w grupie około 4000 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą,
- tabletki powlekane 10 mg w grupie około 400 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą i z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg w grupie około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg w grupie 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz
- granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 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, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Pacjenci dorośli w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)</b>	<b>Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)</b>	<b>Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)</b>	<b>Dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lata (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	ból głowy		hiperkinetyzacja
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				astma oskrzelowa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				wypryskowe zapalenie skóry, wysypka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			pragnienie	

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych z udziałem 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.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego stosowania leku nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat podczas leczenia trwającego do 3 miesięcy.

#### Doświadczenie po wprowadzeniu montelukastu do obrotu

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu montelukastu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, stosując odpowiednią terminologię działań niepożądanych. Kategorie częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania*</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>†</sup>	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nieprawidłowe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie <sup>§</sup> )	Niezbyt często
	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss ( <i>ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS</i> ) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka <sup>‡</sup> , nudności <sup>‡</sup> , wymioty <sup>‡</sup>	Często
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często

	Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
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 stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ‡	Często
	Astenia/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: określono dla każdego działania niepożądanego na podstawie danych z 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>† To działanie niepożądane zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p>‡ To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p>§ Częstość 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak dokładnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach 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 dawki nawet 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. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychomotoryczna.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora leukotrienowego, kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 (CysLT<sub>1</sub>) występują w drogach oddechowych u ludzi (m.in. w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach kwasochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT są związane z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i napływ granulocytów kwasochłonnych. 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 wewnątrznosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych i nasilenie objawów niedrożności nosa.

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, wiążącym się z dużym powinowactwem i selektywnością 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 od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β-agonisty. Montelukast powodował hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast powoduje znamienne zmniejszenie liczby eozynofili w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar zawartości tych komórek w płwocinie) oraz we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach u dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę porannych wartości FEV<sub>1</sub> (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 10,4% vs. 2,7%), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana w stosunku do wartości początkowej: 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana w stosunku do wartości początkowej: -26,1% vs. -4,6%). Zmniejszenie nasilenia objawów astmy występujących w dzień i w nocy w ocenie pacjentów było istotnie większe niż po podaniu placebo.

Badania u osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnym kortykosteroidem (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu ze stosowaniem samego beklometazonu wynosiła, odpowiednio, dla FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs. 1,04%, zużycie β-agonisty: -8,70% vs. 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg dwa razy na dobę z wykorzystaniem komory inhalacyjnej) montelukast pozwalał uzyskać szybszą odpowiedź początkową, choć w czasie 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła, odpowiednio, dla FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs. 13,3%, zużycie β-agonisty: -28,28% vs. -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem, duży odsetek pacjentów leczonych montelukastem uzyskiwał podobną odpowiedź terapeutyczną (np. 50%

pacjentów leczonych beklometazonem uzyskiwało poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, a taką samą odpowiedź uzyskiwało w przybliżeniu 42% pacjentów leczonych montelukastem).

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

W 8-tygodniowym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego w porównaniu z placebo (zmiana względem wartości początkowej: FEV<sub>1</sub> 8,71% vs. 4,16%; poranny PEFR 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) oraz zmniejszał zużycie β-agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% vs. +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 tygodni badaniu u dorosłych wykazano znaczne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (*ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB*). Maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 22,33% w grupie otrzymującej montelukast i 32,40% w grupie placebo, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV<sub>1</sub> wynosił, odpowiednio, 44,22 minuty vs. 60,64 minuty. Działanie to było obserwowane przez cały okres 12-tygodniowego badania. Zmniejszenie EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 18,27% vs. 26,11%, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV<sub>1</sub> wynosił, odpowiednio, 17,76 minuty vs. 27,98 minuty). Działanie to wykazano w obu badaniach pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy w postaci wziewnej i (lub) doustnej, leczenie montelukastem znacząco poprawiało, w porównaniu z placebo, kontrolę astmy (zmiana względem wartości początkowej: FEV<sub>1</sub>: 8,55% vs. -1,74%, zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty: -27,78% vs. 2,09%).

## 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<sub>max</sub>) występuje po 3 godzinach (T<sub>max</sub>). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C<sub>max</sub> po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku 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 lek osiąga C<sub>max</sub> w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, 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 ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie leku przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenie



związków radioaktywnych po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

### Metabolizm

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

Izoenzym 2C8 układu cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo w jego metabolizmie mogą mieć minimalny udział izoenzymy 3A4 i 2C9, chociaż itrakonazol (inhibitor izoenzymu 3A4) nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych dorosłych osób otrzymujących 10 mg montelukastu na dobę. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 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 leku w różnych grupach pacjentów*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej 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, przyjmuje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych 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 niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane występowały po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 232 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach wpływu na płodność samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w dawkach 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 zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę u myszy (ekspozycja ponad 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniowaniem UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie działał rakotwórczo u gryzoni.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Disodu edetynian

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6cP

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające 14 lub 28 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pełplińska 19  
83-200 Starogard Gdański  
Polska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14972

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2014 r.

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

20.09.2019 r.

*Charakterystyka Produktu leczniczego zgodna z decyzją RMS z dn. 20.09.2019 r.*