

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Sandoz, 4 mg, granulat

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka z granulem zawiera montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 4 mg montelukastu (*Montelukastum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Biały lub białawy granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Sandoz jest wskazany jako lek dodatkowy w leczeniu przewlekłej astmy oskrzelowej łagodnej i umiarkowanej u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, u których nie można uzyskać wystarczającej kontroli objawów za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz doraźnie stosowanych krótko działających beta-agonistów.

Montelukast Sandoz może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie są w stanie prawidłowo stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast Sandoz jest również wskazany w zapobieganiu astmie oskrzelowej u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, w której cechą dominującą jest wysiłkowy skurcz oskrzeli.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dzieci po nadzorem osoby dorosłej. Dawką dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat jest jedna saszetka z granulem 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. Dostosowanie dawki w tej grupie wiekowej nie jest konieczne. Ograniczona jest ilość danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności produktu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat z przewlekłą astmą oskrzelową. Po upływie 2 do 4 tygodni należy ocenić reakcję pacjenta na leczenie montelukastem. W razie braku odpowiedzi leczenie należy przerwać. Nie zaleca się stosowania produktu Montelukast Sandoz w postaci granulatu u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podania

Montelukast Sandoz można podawać dziecku albo bezpośrednio do połykania, albo po zmieszaniu z łyżeczką zimnego lub o temperaturze pokojowej miękkiego pokarmu (np. musu jabłkowego, lodów, marchewki i ryżu). Saszetkę należy otworzyć bezpośrednio przed użyciem. Po otwarciu saszetki trzeba niezwłocznie (w ciągu 15 minut) podać cały granulat. Granulatu zmieszanego z pokarmem nie

wolno przechowywać na później. Produkt Montelukast Sandoz nie jest przeznaczony do rozpuszczania w płynie przed podaniem. Jednak płyn można podać dziecku do popicia po podaniu leku. Produkt Montelukast Sandoz można podawać niezależnie od posiłków.

Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ produktu Montelukast Sandoz na wskaźniki kontroli astmy oskrzelowej jest widoczny w pierwszej dobie. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie produktu Montelukast Sandoz należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla dziewcząt i chłopców.

Stosowanie produktu Montelukast Sandoz zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych w leczeniu przewlekłej astmy łagodnej

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną należy rozważać tylko wtedy, jeśli w ostatnim czasie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające podania kortykosteroidów doustnych i jeśli pacjent nie potrafi prawidłowo stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc w okresie między kolejnymi epizodami. Jeśli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu miesiąca) nie udaje się zadowalająco opanować objawów, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leku przeciwzapalnego, zgodnie z systemem stopniowania leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie produktu Montelukast Sandoz w zapobieganiu astmie oskrzelowej u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, gdy dominującą cechą astmy jest wysiłkowy skurcz oskrzeli

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy oskrzelowej, wymagającym leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Stan pacjenta należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Stosowanie produktu Montelukast Sandoz a inne metody leczenia astmy oskrzelowej

Jeśli produkt Montelukast Sandoz jest stosowany jako lek uzupełniający dla wziewnych kortykosteroidów, nie powinno się nagle zastępować tych leków produktem Montelukast Sandoz (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg stanowią alternatywną postać dla 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

Rozpoznanie przewlekłej astmy oskrzelowej u bardzo małych dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 2 lat) powinien dokonać pediatra lub pulmonolog.

Pacjentów należy poinformować, że nie wolno stosować montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy i że w takim przypadku powinni mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków używanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działający wziewny beta-mimetyk. Jeśli konieczne jest stosowanie więcej niż dotychczas inhalacji krótko działającego beta-mimetyku, należy jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

Nie należy nagle zastępować montelukastem kortykosteroidów wziewnych lub doustnych.

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

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z klinicznymi cechami zapalenia naczyń, które odpowiadają obrazowi zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zazwyczaj (choć nie zawsze) wiązały się ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem doustnych kortykosteroidów. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego może wiązać się z występowaniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać uwagę na występujące u pacjentów objawy, takie jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, zaostrzenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie zwalnia pacjentów z astmą aspirynową z zakazu stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

U dorosłych, młodzieży i dzieci otrzymujących montelukast zgłaszano przypadki zaburzeń neuropsychicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci oraz lekarze powinni być świadomi możliwości ich wystąpienia. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinstruować, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie takich zaburzeń. U pacjentów, u których wystąpią takie zaburzenia, lekarz powinien uważnie ocenić ryzyko i korzyści z dalszego stosowania produktu Montelukast Sandoz.

Produkt leczniczy Montelukast Sandoz zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej saszetce, to znaczy produkt leczniczy uznawany jest za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) u osób, które otrzymywały jednocześnie fenobarbital, zmniejszało się o około 40%. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez izoenzymy CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność (zwłaszcza u dzieci) podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami indukującymi aktywność tych enzymów, takimi jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C8. Jednak dane z klinicznego badania interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat testowy, reprezentujący leki metabolizowane głównie przez CYP2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje *in vivo* aktywności CYP2C8. W związku z tym nie są spodziewane istotne zmiany w przemianie leków metabolizowanych przez ten enzym (takich jak paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP2C8 i w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W klinicznym badaniu interakcji leków z zastosowaniem montelukastu

i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na montelukast. W rutynowej praktyce nie jest konieczne dostosowanie dawkowania montelukastu podawanego jednocześnie z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP2C8, ale lekarz powinien wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia częstości działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku ze słabszymi inhibitorami CYP2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, nie zwiększało znacząco ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie podczas ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu.

Ograniczone dane dotyczące zastosowania montelukastu u kobiet w ciąży nie sugerują istnienia związku przyczynowego między podawaniem produktu Montelukast Sandoz a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), rzadko opisywanych w skali całego świata po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Montelukast Sandoz można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

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

Montelukast Sandoz można stosować 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 powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci zgłaszali senność lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

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

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów (dorosłych i młodzieży) w wieku 15 lat i starszych,
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 15 lat i starszych) z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i astmą
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 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 następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku były notowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

	Dorośli i młodzież	Populacja pediatryczna		
Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci 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)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461); (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)	Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma oskrzelowa
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wypryskowe zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			pragnienie	

Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego stosowania (do 2 lat u osób dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat) w ramach badań klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat było leczonych montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

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 szczególną terminologię. Kategorie częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^s	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niezwykłe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym	Niezbyt często

	zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, nadmierna aktywność psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie [†])	
	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), jękanie, objawy obsesyjno-kompulsywne	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss (CSS) (patrz punkt 4.4), eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{§§} , nudności ^{§§} , wymioty ^{§§}	Często
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowo-komórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{§§}	Często
	Powstawanie siniaków, 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	Enureza	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^{§§}	Często
	Astenia/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
* Kategoria częstości: zdefiniowana dla każdego działania niepożądanego na podstawie częstości notowanej w bazie badań klinicznych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) [§] To działanie niepożądane zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych. ^{§§} To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań 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/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W długotrwałych badaniach astmy oskrzelowej, w których montelukast podawano dorosłym pacjentom przez 22 tygodnie w dawkach do 200 mg/dobę, a w badaniach krótkotrwałych przez okres około tygodnia w dawkach do 900 mg/dobę, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz w badaniach klinicznych opisywano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Dotyczyły one dawek do 1000 mg u osób dorosłych i dzieci (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u 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 m.in. ból brzucha, senność, pragnienie, ból głowy, wymioty i wzmożoną aktywność psychoruchową.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego, antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi przez różne komórki, w tym przez komórki tuczne i eozynofile. Te ważne mediatory sprzyjające rozwojowi astmy wiążą się z receptorami dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych człowieka i wywołują różne reakcje, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i napływ eozynofilów.

Montelukast jest aktywnym po podaniu doustnym związkiem o dużym i wybiórczym powinowactwie do receptora CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast już w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Montelukast nasilał rozszerzenie oskrzeli spowodowane podaniem beta-mimetyku. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofilów we krwi obwodowej u dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofilów w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie). U pacjentów dorosłych i u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast zmniejszał liczbę eozynofilów we krwi obwodowej w porównaniu z placebo, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy oskrzelowej.

W badaniach u dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę porannych wartości FEV₁ (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 10,4% vs. 2,7%), porannego szczytowego przepływu wydechu (PEFR; zmiana w stosunku do wartości początkowej: 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia beta-sympatykomimetyku (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 może uzupełniać działanie kliniczne wziewnego kortykosteroidu (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu ze stosowaniem samego beklometazonu wynosiła, odpowiednio, dla FEV₁: 5,43% vs. 1,04%, zużycie beta-mimetyku: -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 FEV₁: 7,49% vs. 13,3%, zużycie beta-mimetyku: -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 FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, a taką samą odpowiedź uzyskiwało w przybliżeniu 42% pacjentów leczonych montelukastem).

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: FEV₁ 8,71% vs. 4,16%; poranny PEF 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) oraz zmniejszał zużycie beta-mimetyku stosowanego doraźnie (-11,7% vs. +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu porównującym skuteczność kontroli astmy po zastosowaniu montelukastu lub wziewnego flutykazonu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, montelukast nie mniej skutecznie niż flutykazon zwiększał liczbę dni bez objawów astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyrażona w procentach średnia wartość RFD z całego 12-miesięcznego okresu leczenia zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast i od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica między grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca statystycznie (-2,8 przy 95% CI: -4,7 do -0,9), ale znajdowała się w granicach zdefiniowanych uprzednio jako „klinicznie nie gorsza”. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica wartości FEV₁ między badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ w stosunku do wartości początkowej i wyrażone jako procent wartości należnej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV₁ od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca (-2,2% przy 95% CI: -3,6 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali beta-sympatykomimetyk, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica wartości tego parametru pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca (2,7% przy 95% CI: 0,9 do 4,5).
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako zaostrzenie astmy, które wymaga zastosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie otrzymującej montelukast i 25,6 w grupie leczonej flutykazonem; iloraz szans (95% CI) był istotny: równy 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów otrzymujących w trakcie badania kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie stosującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca (7,3% przy 95% CI: 2,9 do 11,7).

W trwającym 12-tygodni badaniu kontrolowanym placebo u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę poprawiał wskaźniki kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego objawy astmy (kortykosteroidy lub kromoglikan sodu w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). 60% pacjentów nie otrzymywało żadnych innych leków kontrolujących astmę. W porównaniu z placebo, montelukast łagodził objawy dzienne (m.in. kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu i ograniczenie aktywności) oraz nocne. Ponadto montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał zużycie beta-mimetyku i kortykosteroidów stosowanych doraźnie podczas zaostrzenia objawów astmy. U pacjentów otrzymujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działanie terapeutyczne uzyskiwano po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą przebiegającą z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę zmniejszał znacząco ($p \leq 0,001$) częstość zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (1,60 vs. 2,34 epizodu). Zaostrzenie definiowano jako objawy dzienne utrzymujące się przez co najmniej 3 kolejne dni i wymagające zastosowania beta-mimetyku lub kortykosteroidów (doustnych lub wziewnych), bądź hospitalizacji z powodu astmy. Procentowe zmniejszenie rocznej liczby epizodów zaostrzenia wynosiło 31,9% (95% CI: 16,9-44,1).

W kontrolowanym placebo badaniu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą okresową (ale bez astmy przewlekłej) montelukast w dawce 4 mg podawano przez 12 miesięcy raz na dobę lub w 12-dniowych cyklach, z których każdy rozpoczynał się po w momencie wystąpienia epizodu objawów okresowych. Nie obserwowano znaczących różnic między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a placebo w odniesieniu do liczby epizodów astmy prowadzących do napadu astmatycznego, definiowanego jako epizod astmy wymagający pomocy medycznej, jak np. nieplanowana wizyta u lekarza, na ostrym dyżurze lub w szpitalu, bądź leczenie kortykosteroidem podanym doustnie, dożylnie lub domięśniowo.

Skuteczność montelukastu potwierdzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat przez ekstrapolację skuteczności wykazanej u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z astmą oskrzelową oraz w oparciu o zbliżone dane farmakokinetyczne, a także założenie, że przebieg choroby, jej patofizjologia i działanie produktu leczniczego są zasadniczo podobne w tych populacjach.

W trwającym 12 tygodni badaniu u dorosłych wykazano znaczne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB). Maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie otrzymującej montelukast i 32,40% w grupie placebo, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV₁ 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 FEV₁ wynosiło 18,27% vs. 26,11%, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV₁ 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: FEV₁: 8,55% vs. -1,74%, zmniejszenie całkowitego zużycia beta-mimetyku: -27,78% vs. 2,09%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

pory posiłku.

Po podaniu na czczo osobom dorosłym tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg wartość C_{max} uzyskuje się po 2 godzinach. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat wartość C_{max} uzyskuje się po 2 godzinach. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, a średnia wartość C_{min} mniejsza w porównaniu z wartością tego parametru osiąganą u osób dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

U osób dorosłych granulat 4 mg oraz tabletki do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg podane na czczo są biorównoważne. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat maksymalne stężenie (C_{max}) uzyskuje się w 2 godziny po podaniu granulatu o mocy 4 mg i jest ono niemal dwukrotnie większe niż u dorosłych otrzymujących tabletki o mocy 10 mg. Podanie granulatu z musuem jabłkowym lub standardowym posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu nie wpływało w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę montelukastu, określoną przez wartość AUC (1225,7 ng·h/ml z musuem jabłkowym vs. 1223,1 ng·h/ml bez musu oraz 1191,8 ng·h/ml z posiłkiem bogatotłuszczowym vs. 1148,5 ng·h/ml bez takiego posiłku).

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio od 8 do 11 litrów. Badania na szczurach, którym podawano montelukast znakowany radioizotopem, wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenia znakowanego radioaktywnie leku po 24 godzinach po podaniu dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast jest w znacznym stopniu metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek leczniczych stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym u dorosłych i dzieci były niewykrywalne.

Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu jest CYP450 2C8. Mniejszy jest udział izoenzymów CYP3A4 i 2C9, chociaż wykazano, że itrakonazol (inhibitor CYP3A4) nie zmienia parametrów farmakokinetycznych montelukastu u zdrowych osób otrzymujących lek w dawce 10 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej ustalono, że stężenia terapeutyczne montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym montelukastu jest minimalny.

Wydalanie

Klirens osoczowy montelukastu wynosi średnio 45 ml/min u zdrowych osób dorosłych. Po podaniu dawki doustnej montelukastu znakowanego radioizotopem 86% radioaktywności wykrywano w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. W połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, dane te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie z żółcią.

Charakterystyka u pacjentów

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, przyjmuje się, że dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 w skali Childa-Pugha).

Po podaniu dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Działania tego nie stwierdzano podczas

stosowania zalecanej dawki, wynoszącej 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach działania toksycznego u zwierząt obserwowano niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność AlAT, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami działania toksycznego u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Występowały one po podaniu dawek, przy których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małp działania niepożądane występowały po zastosowaniu dawek większych niż 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 przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24-krotnie większej niż w przypadku dawek klinicznych. Nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa odnotowano w badaniu płodności samic szczura po zastosowaniu dawki 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na królikach obserwowano większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 razy większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka zwierząt.

Nie stwierdzono zgonów myszy i szczurów po jednorazowym zastosowaniu dawek montelukastu sodowego do 5000 mg/kg mc. - maksymalna badana dawka (odpowiednio, 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów). Dawka ta odpowiada dawce 25 tysięcy razy większej od zalecanej dawki dobowej u dorosłych (dla pacjenta o masie ciała 50 kg).

Stwierdzono, że w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę u myszy (ekspozycja ogólnoustrojowa w przybliżeniu ponad 200 razy większa niż w przypadku dawki klinicznej) montelukast nie wykazuje działania fototoksycznego w zakresie widma UVA, UVB i światła widzialnego. Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* oraz nie działał rakotwórczo u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Mannitol
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat jest pakowany w saszetki PET/Aluminium/PE umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:
7, 10, 14, 20, 28, 30 i 100 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18129

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.04.2020 r.