

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Aurovitas, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 5 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza: aspartam (E 951) 1,5 mg w tabletkie

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Różowa, nakrapiana, okrągła (średnica 9,5 mm), obustronnie wypukła, niepowlekana tabletki z wytłoczonym napisem 'X' na jednej stronie i '53' na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Aurovitas wskazany jest pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia astmy wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi krótko działającymi β -agonistami są niezadowolające.

Montelukast Aurovitas może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast Aurovitas wskazany jest też w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku 6 do 14 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka dla dzieci w wieku 6 do 14 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg przyjmowana raz na dobę, wieczorem. Jeśli chodzi o przyjmowanie w połączeniu z posiłkiem, Montelukast Aurovitas należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne

Zalecenia ogólne.

Wpływ terapeutyczny produktu Montelukast Aurovitas na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że stosowanie produktu Montelukast Aurovitas powinno być kontynuowane zarówno w czasie, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

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 jest taka sama niezależnie od płci.

Stosowanie produktu Montelukast Aurovitas zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu;

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem napadów częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem napadów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku lub innego leku przeciwwzapalnego zgodnie ze schematem stopniowania leczenia astmy. U pacjentów należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie produktu Montelukast Aurovitas w odniesieniu do innych metod leczenia astmy.

Podczas stosowania produktu Montelukast Aurovitas jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej produktem Montelukast Aurovitas (patrz punkt 4.4).

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Tabletki 10 mg wskazane są do stosowania u osób w wieku 15 lat i starszych.

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, aby montelukastu w postaci doustnej nigdy nie stosowali w leczeniu ostrych napadów astmy i powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego do tego celu leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować produkt krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku, gdy okaże się konieczne zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do 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 przeciwestmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, 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-Strauss. Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwują u pacjentów eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów

płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjenci z takimi objawami powinni być ponownie przebadani, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie oceniony.

Montelukast Aurovitas zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. U pacjentów z fenyloketonurią, należy wziąć pod uwagę to, że każda tabletkę do rozgryzania i żucia 5 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 0,842 mg fenyloalaniny na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można podawać jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem 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%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 2C8 i 2C9, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (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. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Patrz punkt 5.3.

Stosowanie w ciąży

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

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących ciąży nie wskazują na związek przyczynowy pomiędzy przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (tj. wad kończyn), które zgłaszano rzadko na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

Stosowanie w okresie laktacji

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

Montelukast Aurovitas może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast upośledza zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

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

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą;
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą oraz

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

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)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz specjalną terminologią opisującą działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została oszacowana na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania *
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilów w wątrobie	Bardzo rzadko

Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, niepokój, pobudzenie w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja; nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie [§])	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, hipostezje, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	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 (AlAT, AspAT) w surowicy	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowo-komórkowe i uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka [‡]	Często
	siniaczenie, świąd, wysypka,	Niezbyt często
	obrzęk naczyńoruchowy	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 i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk,	Niezbyt często
<p>Częstość występowania: określona dla każdego działania niepożądanego na podstawie zgłaszania w badaniach 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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>[†] To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych bardzo często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>[‡] To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.</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 poprzez.

Departament Monitorowania Niepożądanych
Działań Produktów Leczniczych Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak specjalnych informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. 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 z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci stosujących dawkę tak dużą, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo czy montelukast jest eliminowany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do stosowania ogólnego w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych; antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄ w dawkach tak małych, jak 5 mg. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela powodowane przez β -agoniste było addytywne do działania spowodowanego przez montelukast. 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 oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofilów w drogach

oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar tych komórek w płwocinie) i kwasochłonnych we krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁; 10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonistów (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmatycznych zarówno dziennych, jak i nocnych.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas łącznego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej w porównaniu z około 42% pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano jednakową odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 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 FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie dawki „doraźnie” podawanych β-agonistów (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła: -2,8 (95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych 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 leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali betamimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Dla tego parametru

średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 2,7% przy 95% CI od 0,9 do 4,5.

- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniejszej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) (95% CI) był istotny i wyniósł: 1,38 przy 95% CI od 1,04 do 1,84.
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach 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 w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie dawki β-agonistów odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} osiągnięte jest w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73 % a standardowy posiłek wpływa na 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 z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie leku znakowanego radioaktywnie po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

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

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz CYP 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* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja. Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a < 0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z wynikami oceny 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 konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (w skali Child-Pugh > 9 punktów).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono tego 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, po której narażenie ogólnoustrojowe jest > 17 razy większe niż po dawce klinicznej stosowanej u ludzi. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca narażenie ogólnoustrojowe > 232 razy większe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (powodująca narażenie ogólnoustrojowe > 69 razy większe niż narażenie po zastosowaniu dawki klinicznej u ludzi) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej przy ekspozycji ogólnoustrojowej większej > 24 razy niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu w postaci soli sodowej myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując masę ciała pacjenta 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około > 200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) 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

Mannitol (E 421)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)
Hydroksypropyloceluloza 2% (6 do mpaS)
Kroskarmeloza sodowa
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-102)
Aspartam (E 951)
Aromat wiśniowy sztuczny [substancje aromatyzujące, skrobia modyfikowana]
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności butelki z HDPE po otwarciu [500 tabletek]: 12 miesięcy

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

Montelukast Aurovitas dostępny jest w postaci tabletek pakowanych w blistry wykonane z PVC/Poliamid/Aluminium/ PVC/Aluminium i pojemniki wykonane z HDPE z zamknięciem wykonanym z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 i 200 tabletek

Butelki z HDPE/PP: 30, 90 i 500 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20311

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

2012-06-25

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

2018-04-30