

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montespir, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia
Montespir, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia
Montespir, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg:

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 4,8 mg aspartamu oraz 104 mg mannitolu.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg:

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 6 mg aspartamu oraz 130 mg mannitolu.

Tabletki powlekane, 10 mg:

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg:

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „M4” po jednej stronie.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „M5” po jednej stronie.

Tabletki powlekane, 10 mg:

Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montespir¹ jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy przewlekłej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jeśli leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie, krótko działających β -agonistów jest niezadowolające.

BIOFARM Sp. z o.o.
60-198 Poznań, ul. Wałbrzyska 13
Tel. 66-51-500 Fax 66-51-505
(11) Ident. 008029300

U pacjentów w wieku od 2 do 14 lat preparat Montespir może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w wywiadzie nie wystąpiły w ostatnim czasie ciężkie napady astmy, wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w wieku powyżej 15 lat z astmą, u których preparat Montespir jest wskazany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montespir jest również wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

¹⁾ Wszystkie informacje dotyczące preparatu Montespir - w przypadku, gdy nie jest wyraźnie zaznaczone inaczej - odnoszą się zarówno do preparatu Montespir, 4 mg i 5 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, jak i preparatu Montespir, 10 mg w postaci tabletek powlekanych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane, 10 mg:

Dawka dla pacjentów dorosłych w wieku 15 lat i starszych, z astmą lub z astmą i współistniejącym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, to jedna tabletka 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. Montespir można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg:

Dawka dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat, to jedna tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku preparat Montespir należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg:

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat, to jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku preparat Montespir należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności montelukastu w dawce 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ preparatu Montespir na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie od podania. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie preparatu Montespir należy kontynuować, zarówno gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Preparatu Montespir nie należy stosować jednocześnie z innymi preparatami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowywanie 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 jest taka sama zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie preparatu Montespir zamiast małych dawek kortykosteroidów 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 w wieku od 2 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie u pacjentów, u których w wywiadzie nie wystąpiły w ostatnim czasie ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o

łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz na tydzień, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów w nocy częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz na tydzień oraz prawidłową czynnością płuc między epizodami. Jeśli nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli astmy podczas leczenia po wystąpieniu epizodu (zazwyczaj w okresie 1 miesiąca), należy rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego lub innego leczenia przeciwwzapalnego, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie preparatu Montespir w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym

Skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być dominującym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Należy ocenić stan zdrowia pacjenta po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia lub dokonać zmiany leczenia.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg i 5 mg

Stosowanie preparatu Montespir w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Jeśli preparat Montespir jest dołączony do leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować tych produktów leczniczych preparatem Montespir (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane, 10 mg

Stosowanie preparatu Montespir w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Montespir można dołączyć do leczenia stosowanego wcześniej u pacjenta.

Wziewne kortykosteroidy: Preparat Montespir można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie krótko działających β -agonistów jest niezadowalające. Nie należy zastępować wziewnych kortykosteroidów preparatem Montespir (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów dorosłych 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie stosowali doustnie montelukastu w celu leczenia ostrych napadów astmy oraz, aby mieli możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków stosowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy należy zastosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie większej niż zazwyczaj dawki krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w przypadku, gdy stosuje się je jednocześnie z montelukastem.

Rzadko, u pacjentów stosujących leki przeciwastrymatyczne, 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 zazwyczaj, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub

odstawieniem kortykosteroidu stosowanego doustnie. Nie można ani wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, gdy u pacjentów wystąpią objawy eozynofilii, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjent z takimi objawami powinien być dokładnie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

U pacjentów z astmą aspirynową, pomimo leczenia montelukastem, należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności preparatu Montespir tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg:

Preparat Montespir zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów chorych na fenyloketonurię. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wiedzieć, że każda tabletki do żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 2,69 mg fenyloalaniny w pojedynczej dawce.

Tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg:

Preparat Montespir zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów chorych na fenyloketonurię. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wiedzieć, że każda tabletki do żucia 5 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 3,37 mg fenyloalaniny w pojedynczej dawce.

Tabletki powlekane, 10 mg:

Preparat Montespir zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować preparatu Montespir 10 mg tabletki powlekane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zazwyczaj podawanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków, zalecana dawka kliniczna montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynndronem w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą zależności stężenia montelukastu od czasu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, takimi jak fenytoina, fenobarbital oraz ryfampicyna.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu i rozyglitazonu (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast będzie znacząco zmieniał metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Ograniczone dane z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań preparatu w okresie ciąży, nie wskazują na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko opisywano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

Karmienie piersią

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie senności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej objawów niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:

„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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą,
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą i ze współistniejącym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowywano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli 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 oraz dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461 oraz jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania u ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

Łącznie, 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej oraz 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie zmienił się.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofilów w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, drażliwość, nerwowość, pobudzenie (w tym agresywne zachowanie), drżenie, depresja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje lub hipostezje, napady drgawkowe.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienia z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia lub zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk. U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Straussa (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przypadków przedawkowania montelukastu. W badaniach nad przewlekłą astmą, montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych montelukast podawano w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Dotyczyły one dorosłych i dzieci, którzy przyjęli dawkę 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku u pacjentów dorosłych i 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 oraz nadpobudliwość psychoruchowa.

Nie wiadomo, czy montelukast jest eliminowany z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwastmatyczne do stosowania ogólnego, antagonisty receptora leukotrienowego
Kod ATC: R03D C03

Mechanizm działania

Astma

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i powodują między innymi skurcz oskrzeli, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (Montespir, 10 mg, tabletki powlekane)

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 (CysLT1) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach dróg oddechowych) oraz na innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach kwasochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT związane są z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie, leukotrieny wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz 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, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT1.

Badania kliniczne

Astma

W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast podawany w małych dawkach wynoszących 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β -agonisty. Montelukast hamował zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem powoduje znaczące zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, poprawiając kliniczną kontrolę astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych pacjentów po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po 3 godzinach (T_{max}) od podania. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu preparatu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zostały wykazane w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg podawane były niezależnie od czasu przyjmowania posiłku.

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

Po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat C_{max} występuje po 2 godzinach. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, podczas gdy średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u pacjentów dorosłych otrzymujących tabletkę 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków radioaktywnych po 24 godzinach od podania dawki było minimalne we wszystkich pozostałych tkankach.

Biotransformacja

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

W badaniach *in vitro* przy użyciu mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P450 biorą udział w metabolizmie montelukastu. Kolejne wyniki badań *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wskazują, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie działają hamująco na izoenzymy 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych pacjentów wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Z uwagi na fakt, iż montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, nie należy się spodziewać konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane występowyły 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 miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 razy większej od klinicznej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa >69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ogólnoustrojowej >24 razy większej 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 doustnym podaniu montelukastu sodowego 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, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg i 5 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Krospowidon
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Talk
Magnezu stearynian

Tabletki powlekane, 10 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodowa kroscarmeloza
Disodu edetynian
Magnezu stearynian
Hypromeloza 6cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tabletki do rozgryzania i żucia: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Tabletki powlekane: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium:

14, 20, 28, 30, 50

Pojemnik HDPE:

28, 60

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
tel. 0048 61 66 51 500

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

4 mg – 15515
5 mg – 15516
10 mg – 15517

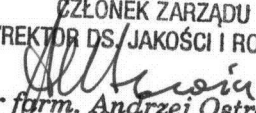
9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.04.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.05.2011

BIOFARM Sp. z o.o.
60-198 Poznań, ul. Wałbrzyska 13
Tel. 66-51-500 Fax 66-51-505
(11) ident. 008029300

członek zarządu
DYREKTOR DS. JAKOŚCI I ROZWOJU

dr farm. Andrzej Ostrowicz

Treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Montespir, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia jest zgodna z treścią Summary of Product Characteristics dla produktu leczniczego Respirox, 4 mg, chewable tablets, zatwierdzoną przez kraj RMS w dniu 11.05.2011 w ramach zmiany nr FI/H/0700/001-003/IB/012.