

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Montelukast Invent Farma, 10 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 85,8 mg w tabletkce.  
lecytyna sojowa 0,12 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Tabletka jest blade pomarańczowa, okrągła, o średnicy 7,7 – 8,5 mm, obustronnie wypukła, z wytłoczonym napisem „10” po jednej stronie.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Montelukast Invent Farma wskazany jest pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku 15 lat i starszych z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których efekty leczenia astmy wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi krótko działającymi lekami beta-adrenomimetycznymi są niezadowalające. U tych pacjentów z astmą oskrzelową, u których montelukast jest wskazany w astmie, Montelukast Invent Farma może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast Invent Farma wskazany jest też w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizyczny.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dawka dla pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą z jednoczesnym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, to jedna tabletką 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem.

*Zalecenia ogólne.* Wpływ terapeutyczny produktu Montelukast Invent Farma na wskaźniki kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Produkt Montelukast Invent Farma może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Należy wyjaśnić pacjentom, że przyjmowanie produktu Montelukast Invent Farma powinno być kontynuowane zarówno w czasie, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Produktu Montelukast Invent Farma nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, monetlukast.

U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

#### *Stosowanie produktu Montelukast Invent Farma w odniesieniu do innych metod leczenia astmy*

Montelukast Invent Farma może być dołączony do stosowanego schematu leczenia pacjenta. *Wziewne kortykosteroidy:* leczenie produktem Montelukast Invent Farma można stosować pomocniczo u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie podawanych krótko działających  $\beta$ -agonistów nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Nie należy zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej produktem Montelukast Invent Farma (patrz punkt 4.4).

Dla dzieci od 6 do 14 lat dostępne są 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia.

Dla dzieci od 2 do 5 lat dostępne są 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną „montelukast”, orzeszki ziemne lub soję, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można nigdy stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i do tego celu powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich doraźnie odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego beta-agonisty w postaci wziewnej. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle dawki krótko działającego wziewnego  $\beta$ -agonisty, powinni 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 przeciwastmatyczne, 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 odstawieniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na występujące u pacjentów eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjenci z takimi objawami powinni być ponownie przebadani, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie oceniony.

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

Montelukast Invent Farma zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu.

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

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu 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 stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 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 przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Stosowanie w czasie ciąży

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

Ograniczona ilość danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań leku w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem produktu Montelukast Invent Farma, a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko były zgłaszane na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast Invent Farma 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 Invent Farma 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 przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nie jest spodziewany wpływ montelukastu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- 10 mg tabletki powlekane u około 4 000 pacjentów z astmą w wieku 15 lat i starszych.

- 10 mg tabletki powlekane u około 400 pacjentów z astmą i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa w wieku 15 lat i starszych.
- 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia u około 1 750 dzieci z astmą w wieku 6 do 14 lat.

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Pacjenci w wieku 15 lat i starsi<br>(dwa badania 12-tygodniowe; n=795) |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego     | 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 dorosłych oraz przez okres do 12 miesięcy u dzieci w wieku 6 do 14 lat nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** zwiększona skłonność do krwawień.

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

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

**Zaburzenia układu nerwowego:** zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) hipostezje, drgawki.

**Zaburzenia serca:** kołatanie serca.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** krwawienie z nosa

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

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny podskórne, 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:** osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki, gorączka. U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia 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. Zgłoszenia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz przyjęcia dawki tak dużej jak 1 000 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 usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Antagonista receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03.

Leukotrieny cysteinylowe ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofiliów). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 ( $CysLT_1$ ) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w różnych komórkach prozapalnych (w tym eozynofiliach i 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, zmianę przepuszczalności naczyń oraz zwiększony 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. Test prowokacji węwnatrzynosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych i objawów niedrożności nosa.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem  $CysLT_1$ . W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem  $LTD_4$ . Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez  $\beta$ -agonistę było addytywne z działaniem powodowanym 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 eozynofiliów w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie) oraz we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach u osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ ; 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 beta-agonistów (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znamienne większa niż w grupie placebo.

Badania u osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana  $FEV_1$  w porównaniu do wartości początkowych podczas jednoczesnego 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 beta-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 FEV<sub>1</sub>: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia beta-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu znaczny odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągnął podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy u około 42% pacjentów leczonych montelukastem uzyskano taką samą odpowiedź).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym nieżytem nosa. W badaniach tych, montelukast tabletki 10 mg podawany raz na dobę, powodował (w porównaniu z placebo) statystycznie znamienne poprawę w zakresie wyniku na skali Daily Rhinitis Symptoms (dobowych objawów zapalenia błony śluzowej nosa). Wynik na skali Daily Rhinitis Symptoms stanowi średnią wyników na skali Daytime Nasal Symptoms (objawów dotyczących nosa występujących w ciągu dnia; średnie: przekrwienia błony śluzowej nosa, wodnistego wycieku z nosa, kichania, swędzenia nosa) i na skali Nighttime Symptoms (objawów w ciągu nocy; średnie: przekrwienia błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz ilości przebudzeń w ciągu nocy). W ogólnej ocenie pacjentów i lekarzy, dochodziło do znamiennej poprawy dotyczącej objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w porównaniu z placebo). Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, montelukast znamienne poprawiał czynność układu oddechowego (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia „doraźnie” podawanego beta-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

Istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli obserwowano u dorosłych w trwającym 12 tygodni badaniu (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> dla montelukastu wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% dla placebo; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min vs 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min vs 27,98 min). W obu wspomnianych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu oddzielającego dawkowanie raz na dobę.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na aspirynę, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie zużycia beta-agonisty 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<sub>max</sub>) jest osiągane w ciągu 3 godzin (T<sub>max</sub>). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C<sub>max</sub> po doustnym podaniu. 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 zucia 5 mg  $C_{max}$  osiągane jest w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek wpływa na jej zmniejszenie do 63%.

*Dystrybucja.* Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego promieniotwórczo montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia materiału promieniotwórczego po 24 godzinach po podaniu dawki we wszystkich pozostałych tkankach były minimalne.

*Biotransformacja.* Montelukast jest intensywnie metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

*Eliminacja.* Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego promieniotwórczo montelukastu 86% promieniotwórczości 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 wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

*Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów.* Nie jest konieczne dostosowywanie 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 wydalone 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 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 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 ekspozycja ogólnoustrojowa jest > 17 razy większa niż po dawce klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca ekspozycję ogólnoustrojową > 232 razy większą niż dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest 24 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (powodująca ekspozycję ogólnoustrojową > 69 razy większą niż ekspozycja po zastosowaniu dawki klinicznej)

stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do grupy kontrolnej dla ekspozycji ogólnoustrojowej > 24 razy niż ekspozycja po zazwyczaj stosowanej dawce 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 sodowego myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5 000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej dla osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała 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 stosowana u ludzi) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### ***Rdzeń***

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokryształiczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### ***Otoczka***

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Lecytyna sojowa  
Guma ksantan  
Żelaza tlenek czerwony i żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

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

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium pakowane jako:

Blistry (z oznakowanymi dniami tygodnia), w opakowaniach po 7, 14, 28, 56, 84, 98, i 140 tabletek.

Blistry (nieoznakowane dniami tygodnia), w opakowaniach po 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 and 200 tablets.

Blistry (podzielne na dawki pojedyncze) w opakowaniach po 49, 50 i 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

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

Invent Farma, S.L.  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - Hiszpania

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

Pozwolenie nr 17539

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

2010-12-02

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

2010-12-02