

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Montessan**, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Tabletka 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montessan<sup>1</sup> jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy przewlekłej łagodnej lub umiarkowanej, jeśli leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających  $\beta$ -agonistów jest niezadowalające.

U pacjentów w wieku od 2 do 14 lat produkt leczniczy Montessan może stanowić również alternatywę wobec małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną, 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 produkt leczniczy Montessan jest wskazany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

<sup>1</sup>) Wszystkie informacje dotyczące produktu leczniczego Montessan - w przypadku, gdy nie jest wyraźnie zaznaczone inaczej - odnoszą się zarówno do produktu leczniczego Montessan, 4 mg i 5 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia, jak i produktu leczniczego Montessan, 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. Montessan można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Produktu leczniczego Montessan nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

### *Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:*

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

### *Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:*

Dawka dla dzieci w wieku 2-5 lat to jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. Montessan należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki. Nie zaleca się stosowania montelukastu w dawce 4 mg, w postaci tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Montessan na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie od podania. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie produktu leczniczego Montessan należy kontynuować, zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Produktu leczniczego Montessan nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami 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 produktu leczniczego Montessan zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie produktu leczniczego Montelukast zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych należy rozważyć jedynie u dzieci w wieku od 2 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w wywiadzie nie wystąpiły w ostatnim czasie ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz u dzieci, które nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna 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 produktu leczniczego Montessan 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 i 5 mg*

Stosowanie produktu leczniczego Montessan w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Jeśli produkt Montessan jest dołączony do leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować tych produktów leczniczych produktem Montessan (patrz punkt 4.4).

*Tabletki powlekane 10 mg*

Stosowanie produktu leczniczego Montessan w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Montessan można dołączyć do leczenia stosowanego wcześniej u pacjenta.

Wziewne kortykosteroidy: Produkt leczniczy Montessan można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie krótko działających  $\beta$ -agonistów jest niezadowalające. Nie należy zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem leczniczym Montessan (patrz punkt 4.4).

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

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone 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**

Przewlekła astma u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat powinna zdiagnozowana przez lekarza pediatrę lub pulmonologa.

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie stosowali doustnie montelukastu w celu leczenia ostrych napadów astmy oraz, aby mieli możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków rozszerzających oskrzela stosowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy należy zastosować produkt krótko działającego  $\beta$ -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie większej niż zazwyczaj dawki krótko działającego  $\beta$ -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 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 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-Strauss. Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę, gdy u pacjentów wystąpią objawy eozynofilii, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy dokładnie zbadać, a stosowane u nich schematy leczenia ponownie ocenić.

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Montessan tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Produkt Montessan zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów chorych na fenylketonurię.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zazwyczaj podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretysteronem w stosunku 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 dotyczące 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**

##### Stosowanie podczas ciąży

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 produktu 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.

##### Stosowanie w okresie laktacji

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 i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 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 pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z 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.

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 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) | Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175) |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | ból głowy                                                           | ból głowy                                                                                               |                                                                                                           | hiperkineza                                                               |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                                                     |                                                                                                         |                                                                                                           | astma                                                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | ból brzucha                                                         |                                                                                                         | ból brzucha                                                                                               | biegunka                                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                                                     |                                                                                                         |                                                                                                           | egzema (zapalenie skóry), wysypka                                         |
| 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. Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat nie zmienił się przez 3 miesiące leczenia.

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 eozynofików w wątrobie.

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

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

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: 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, gorączka.

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Strauss (patrz punkt 4.4).

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia 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 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 stosowania 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 wydalany 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 (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując różne reakcje, w tym skurcz oskrzeli, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

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

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 (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 LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano przez 2 godziny po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast nasilało działanie  $\beta$ -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 produktu. 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, stężenia związków radioaktywnych po 24 godzinach od podania dawki były 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.

#### Wydalanie

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 zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na fakt, iż montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, nie należy się spodziewać konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami 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 działania niepożądane występowały po

podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 232 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie 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 zwierząt 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 badanej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około >200 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż dawka kliniczna) u myszy 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**

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

### **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.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg:  
*Blistry Aluminium/Aluminium*: 28 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Apotex Europe B.V.  
Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Holandia

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

**Montessan**, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia: 15261

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

**Montessan**, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia: 18.03.2009

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