

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

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

Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 6 mg aspartamu.

Tabletka powlekana 10 mg:

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:

Różowa, owalna, dwuwypukła tabletka z wytłoczonym „M4” z jednej strony

Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:

Różowa, okrągła, dwuwypukła tabletka z wytłoczonym „M5” z jednej strony.

Tabletka powlekana 10 mg:

Beżowa, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Milukante¹ jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β -agonistami są niezadowalające.

U pacjentów w wieku od 2 do 14 lat Milukante może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafili stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w wieku od 15 lat z astmą, u których Milukante jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Milukante jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

¹⁾ Wszystkie informacje dotyczące preparatu Milukante – o ile nie jest wyraźnie zaznaczone inaczej – odnoszą się zarówno do preparatu Milukante w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg, jak również preparatu Milukante w postaci tabletek powlekanych 10 mg.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane 10 mg:

Dawką dla osób w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletka powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Milukante można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:

Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Milukante należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:

Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest 1 tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Milukante należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ preparatu Milukante na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że leczenie preparatem Milukante powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Nie należy stosować preparatu Milukante jednocześnie z innymi preparatami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie 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 leku jest jednakowa dla mężczyzn i kobiet..

Stosowanie preparatu Milukante 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 w wieku od 2 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać tylko wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie potrafili stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami.

kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjenta.

Stosowanie preparatu Milukante w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

Skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może być jednym z głównych objawów przewlekłej astmy, wymagającym podania kortykosteroidów wziewnych.

Pacjenci powinni zostać poddani badaniu po 2 - 4 tygodniach leczenia montelukastem.

Jeśli wynik leczenia jest niezadowalający, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku lub zmianę leku.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg

Stosowanie preparatu Milukante w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

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

Tabletki powlekane 10 mg

Stosowanie preparatu Milukante w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Preparat Milukante można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia.

Wziewne kortykosteroidy: Preparat Milukante można stosować jako lek pomocniczy 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 preparatem Milukante (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów 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 z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle dawki 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 przeciwastmatyczne, 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 zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli

zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie zbadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

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

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

Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:

Preparat Milukante zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:

Preparat Milukante zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

Tabletka powlekana 10 mg:

Preparat Milukante zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu 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, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3 A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują na to, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w trakcie ciąży

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

Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań preparatu w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (tj. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

Stosowanie w okresie laktacji

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania objawów niepożądanych wymienionych poniżej 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 został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

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

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ($> 1/100$, $< 1/10$) zgłaszano 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) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia ogólne	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia żołądka i jelit			wzmoczone pragnienie
Zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne	ból głowy	ból głowy	

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

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego stosowania leku nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, drażliwość, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje lub hipostezje, drgawki

Zaburzenia serca: kołatanie serca

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, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz dawki nawet 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, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychomotoryczna.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas 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, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

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

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 (m.in. w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach kwasochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT są związane z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i 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 po podaniu doustnym, wiążącym się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT₁.

Badania kliniczne

Astma

W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β -agonisty. 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 i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast powoduje znamienne zmniejszenie liczby eozynofiliów w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar zawartości tych komórek w płwocinie) oraz we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po 3 godzinach (T_{max}). 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 leku 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 lek osiąga C_{max} w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg lek osiąga C_{max} w ciągu 2 godzin. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, a średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8–11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie leku przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenie związków radioaktywnych 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 niewykrywalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej 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 średnio 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 szacunkowymi wartościami 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 dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, przyjmuje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych 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 niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te 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 wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach wpływu na płodność samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w dawkach 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 pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę u myszy (ekspozycja ponad 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniowaniem 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

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

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Krospowidon
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Talk
Magnezu stearynian

10 mg, tabletka powlekana:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa
Disodu edetynian
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Yellow o składzie:

Hypromeloza 6cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)"

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Tabletki powlekane: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Blistry aluminium/aluminium: 28 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ADAMED Sp. z o.o.
ul. Pieńków 149
05-152 Czosnów, Polska

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

4 mg - 14978; 5 mg - 14970; 10 mg - 14977

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

2008.11.07.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008.11.07.