

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Cinfra, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera sól sodową montelukastu w ilości równoważnej 10 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna w ilości 63 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Kremowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i stosowane „doraźnie” krótko działające β -mimetyki nie zapewniają wystarczającej kontroli objawów klinicznych astmy.

U tych pacjentów z astmą oskrzelową, u których montelukast jest wskazany w leczeniu astmy, montelukast może również łagodzić objawy sezonowego uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast jest także wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

Montelukast Cinfra jest wskazany do stosowania u młodzieży w wieku od 15 lat i u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka u młodzieży w wieku od 15 lat i u dorosłych z astmą lub z astmą i współistniejącym sezonowym uczuleniowym zapaleniem błony śluzowej nosa to jedna tabletki 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem.

Ogólne zalecenia

Wpływ terapeutyczny montelukastu na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Montelukast może być przyjmowany z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia.

Należy wyjaśnić pacjentom, że powinni kontynuować przyjmowanie montelukastu, nawet jeśli objawy astmy są pod kontrolą, jak również podczas okresów zaostrzenia astmy. Produktu Montelukast Cinfra nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Dawkowanie u pacjentów płci męskiej i żeńskiej jest takie samo.

Leczenie montelukastem w odniesieniu do innych sposobów leczenia astmy

Montelukast można dołączyć do dotychczasowego schematu leczenia pacjenta.

Wziewne glikokortykosteroidy: Montelukast może być stosowany jako lek pomocniczy u pacjentów, u których wziewne glikokortykosteroidy oraz „doraźnie” stosowane krótko działające β -mimetyki nie zapewniają odpowiedniej kontroli objawów klinicznych. Nie należy nagle zastępować wziewnych glikokortykosteroidów produktem Montelukast Cinfra (patrz punkt 4.4).

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat montelukast dostępny jest w postaci tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg.

Dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat montelukast dostępny jest w postaci tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, aby nigdy nie stosowali montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy i że do tego celu pacjenci powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich „doraźnie” odpowiedni lek. W przypadku wystąpienia napadu astmy należy zastosować krótko działający β -mimetyk w postaci wziewnej. Jeśli pacjenci potrzebują więcej inhalacji krótko działającego β -mimetyku niż zwykle, wówczas powinni jak najszybciej zgłosić się do lekarza po poradę.

Nie należy nagle zastępować wziewnych lub doustnych glikokortykosteroidów montelukastem.

Brak danych, z których by wynikało, że dawkę doustnych glikokortykosteroidów można zmniejszyć, kiedy jednocześnie podaje się montelukast.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów otrzymujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić eozynofilia układowa, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, który to zespół często leczony jest glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, lecz nie zawsze, związane były z zmniejszeniem dawki lub odstawieniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można ani wykluczyć, ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptorów leukotrienowych może być związane z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na eozynofilię, zmiany skórne typowe dla zapalenia naczyń, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego, powikłań kardiologicznych i (lub) neuropatię występujące u leczonych przez nich pacjentów. Pacjentów z takimi objawami, należy ponownie przebadać oraz ocenić stosowany schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie eliminuje u pacjentów z astmą aspirynową konieczności unikania aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Produkt leczniczy zawiera laktozę

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można podawać z innymi lekami rutynowo stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana klinicznie dawka montelukastu nie wywierała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (połączenia etynyloestradiolu z noretysterone w stosunku 35 : 1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów jednocześnie stosujących fenobarbital pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) uległo zmniejszeniu o około 40%. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez CYP3A4, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4, takich jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna, szczególnie u dzieci.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego nad interakcjami leków dotyczącego montelukastu i rozyglitazonu (substratu reprezentatywnego dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje aktywności CYP2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast będzie znacząco zmieniał metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym (np. paklitakselu, rozyglitazonu i repaglinidu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży ani na rozwój zarodka i płodu.

Ograniczone dane dostępne z baz danych dotyczących zastosowań leku w ciąży nie wskazują występowania związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu montelukastu do obrotu. Montelukast może być stosowany w ciąży, tylko jeśli jego stosowanie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Montelukast może być stosowany przez kobiety karmiące piersią, tylko jeśli jego stosowanie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest spodziewany wpływ montelukastu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali jednak senność lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- 10 mg tabletki powlekane u około 4000 pacjentów z astmą w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych z astmą,
- 10 mg tabletki powlekane u około 400 pacjentów w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych z astmą i sezonowym uczuleniowym nieżytem nosa,
- 5 mg tabletki do rozgryzania i zucia u około 1750 pacjentów pediatrycznych z astmą w wieku od 6 do 14 lat.

Wymienione poniżej, związane ze stosowanymi lekami działania niepożądane w badaniach klinicznych zgłaszane były często (1/100 do < 1/10) u pacjentów z astmą leczonych montelukastem, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów, pacjenci dorośli	Młodzież w wieku od 15 lat i dorośli [dwa badania 12-tygodniowe (n = 795)]	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 14 lat [jedno badanie 8-tygodniowe (n = 201)] [dwa badania 56-tygodniowe (n = 615)]
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego leczenia z udziałem ograniczonej liczby pacjentów w przypadku młodzieży w wieku od 15 lat i dorosłych do 2 lat oraz 12 miesięcy w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

Zdarzenia po wprowadzeniu do obrotu

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu w Klasyfikacji układowo-narządowej oraz w podziale na poszczególne określenia zdarzeń niepożądanych. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nieprawidłowe sny, w tym koszmary senne, bezsenność, sennowłóctwo, drażliwość, objawy lękowe, niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe w tym zachowania agresywne lub wrogość, depresja	Niezbyt często
	Drżenie	Rzadko
	Omamy, myśli i zachowania samobójcze	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje/niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡]	Często
	Suchość w jamie ustnej, dyspepsja	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie wątroby cholestatyczne, miąższowe i mieszane)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [†]	Często
	Siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Rumień guzowaty	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym bolesne kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka [‡]	Często
	Oslabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki	Niezbyt często
<p>*) Kategoria częstości występowania: ustalona dla każdego z określeń zdarzenia niepożądanego na podstawie częstości występowania zawartej w bazie danych badań klinicznych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>†) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>‡) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako częste u pacjentów otrzymujących placebo.</p>		

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy montelukast podawany był w dawkach do 200 mg/dobę pacjentom przez 22 tygodni, a w badaniach krótkotrwałych – w dawkach do 900 mg/dobę pacjentom przez około tydzień, bez klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych.

Zgłaszano doniesienia o ostrym przedawkowaniu montelukastu po wprowadzeniu do obrotu oraz w badaniach klinicznych.

Doniesienia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz dawki sięgającej 1000 mg (około 61 mg/kg u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych. W większości doniesień dotyczących przedawkowania nie wymieniano żadnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadpobudliwość psych ruchową.

Nie wiadomo, czy montelukast można usuwać z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, antagoniści receptorów leukotrienowych, kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinyłowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym uwalniane z różnych komórek, w tym komórek tucznych i eozynofili. Te ważne mediatory proastmatyczne wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinyłowych (CysLT). Receptory CysLT typu 1 (CysLT1) występują w drogach oddechowych człowieka (w tym na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach znajdujących się w drogach oddechowych) oraz na powierzchni innych komórek prozapalnych (w tym na powierzchni eozynofili i niektórych komórek macierzystych szpiku). CysLT są skorelowane z patofizjologią astmy i uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie leukotrieny wywołują skurcz oskrzeli, zwiększenie wydzielania śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz napływ eozynofili. W uczuleniowym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen zarówno podczas reakcji wczesnej, jak i późnej fazy i wiążą się z objawami uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa. W przeprowadzonym teście prowokacji wewnątrznosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu przewodów nosowych i wystąpienie objawów niedrożności nosa.

Montelukast to czynny po podaniu doustnym związek, który z dużym powinowactwem i wybiórczością wiąże się z receptorem CysLT1. W badaniach klinicznych montelukast, już w dawkach 5 mg, hamował skurcz oskrzeli wywoływany przez podawany wziewnie LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywoływane przez β -mimetyki było addytywne z wywoływany przez montelukast. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesny, jak i późny skurcz oskrzeli wywoływany ekspozycją na antygen. U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby eozynofili we krwi obwodowej. W osobnym badaniu leczenie za pomocą montelukastu powodowało znamienne spadki liczby eozynofili w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej rano - FEV₁ (o 10,4% wobec 2,7% w stosunku do wartości wyjściowych), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (o 24,5 l/min wobec 3,3 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz znamienne zmniejszał całkowite zużycie β -mimetyku (o 26,1% wobec -4,6% w stosunku do wartości wyjściowych). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znamienne większa niż w grupie placebo.

W badaniach z udziałem dorosłych wykazano, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 5,43% wobec 1,04%; zużycie β -mimetyku: odpowiednio -8,70% wobec 2,64%). W porównaniu ze stosowanym wziewnie beklometazonem (200 μ g dwa razy na dobę za pomocą dozownika ciśnieniowego z komorą inhalacyjną ang. spacer device) montelukast szybciej wywoływał odpowiedź początkową, natomiast w badaniu 12-tygodniowym beklometazon wywoływał większy średni efekt leczniczy (procentowa zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 7,49% wobec 13,3%; zapotrzebowanie na β -mimetyki: odpowiednio -28,28% wobec -43,89%). Jednak, w porównaniu z beklometazonem, u wysokiego odsetka pacjentów leczonych montelukastem uzyskiwano podobne odpowiedzi kliniczne (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV₁ wynoszącą około 11% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy taką samą odpowiedź odnotowano u 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku od 15 lat i pacjentów dorosłych z astmą i występującym jednocześnie sezonowym uczuleniowym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym wykazano, że montelukast w postaci tabletek 10 mg stosowanych raz na dobę wykazał statystycznie znamienne poprawę, w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z placebo. Wynik w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wartością średnią dla objawów występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony

śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i objawów występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny pacjentów i lekarzy, poprawa objawów uczuleniowego zapalenia błony śluzowej nosa była znamienna, w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była nadrzędnym celem tego badania.

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy w zakresie czynności układu oddechowego (poprawa FEV₁ o 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości wyjściowych; poprawa porannego PEFR o 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz zmniejszenia zużycia „doraźnie” stosowanego β-mimetyku (o 11,7% wobec zwiększenia zapotrzebowania o 8,2% w stosunku do wartości wyjściowych).

Znamienne zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano w 12-tygodniowym badaniu z udziałem dorosłych (maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w przypadku montelukastu i 32,40% w przypadku placebo, a czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez 12-tygodniowy okres badania.

Zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano też w krótkotrwałym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych (maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 18,27% w przypadku montelukastu i 26,11% w przypadku placebo, a czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie to wykazano pod koniec przedziału dawkowania (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą aspirynową, którzy jednocześnie otrzymywali wziewne i (lub) doustne glikokortykosteroidy, montelukast, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy stopnia kontroli objawów astmy (zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca +8,55% w przypadku montelukastu i -1,74% w przypadku placebo oraz zmniejszenie całkowitego zużycia β-mimetyku w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca odpowiednio -27,7% i +2,09%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym. W przypadku tabletek powlekanych o mocy 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) uzyskiwane jest w ciągu 3 godzin (t_{max}) po podaniu osobom dorosłym na czczo. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Na biodostępność po podaniu doustnym oraz wartość C_{max} nie ma wpływu standardowy posiłek. Bezpieczeństwo i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane o mocy 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

Stężenie maksymalne (C_{max}) u dorosłych po podaniu na czczo tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg uzyskiwane jest w ciągu 2 godzin.

Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% pod wpływem standardowego posiłku.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach, którym podawano znakowany radioaktywnie montelukast, wykazały minimalne przenikanie tego leku przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie materiału promieniotwórczego oznaczane 24 godziny po podaniu dawki we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

Metabolizm

Montelukast podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach, w których stosowano dawki lecznicze, stężenie w osoczu metabolitów montelukastu było nieoznaczalne w stanie stacjonarnym u dorosłych i dzieci.

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 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych 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 danymi na temat biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity wydalane są z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (> 9 punktów wg skali Childa-Pugha).

W przypadku stosowania dużych dawek montelukastu (przekraczających 20 i 60 razy zalecaną dawkę dla osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Działanie takie nie występowało podczas stosowania dawki zalecanej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach stwierdzono niewielkie i przemijające odchylenia w zakresie parametrów biochemicznych surowicy, takich jak aktywność AlAT oraz stężenie glukozy, fosforanów i triglicerydów. Objawami działań toksycznych u zwierząt były: wzmożone wydzielanie śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Zaburzenia te występowały po podaniu dawek, przy których ekspozycja ogólnoustrojowa jest > 17 razy większa niż przy dawkowaniu klinicznym stosowanym u ludzi. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po podaniu montelukastu 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 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 ponad 69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), odnotowano niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości, w porównaniu z równoległą grupą kontrolną, po ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 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 podaniu soli sodowej montelukastu myszom i szczurom w dawkach do 5000 mg/kg, która była maksymalną przebadaną dawką (odpowiednio 15 000 mg/m² u myszy i 30 000 mg/m² u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Dawka ta odpowiada 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/dobę (dawka powodująca około > 200 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniami 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany w blistry Aluminium/PA/PVC/Aluminium.

Blistry po 1, 14, 20, 28, 30, 50, 84 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte-Pamplona, Hiszpania

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

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

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