

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoMontessan, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 10 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 162,60 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Beżowe, czworokątne, o zaokrąglonych brzegach, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „M10” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ApoMontessan jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których wyniki leczenia wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi, krótko działającymi β -agonistami są niezadowalające. U pacjentów z astmą oskrzelową, u których montelukast jest wskazany w leczeniu astmy, ApoMontessan może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ montelukastu na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Montelukast można stosować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Należy wyjaśnić pacjentom, że przyjmowanie produktu ApoMontessan należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Produktu ApoMontessan nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Leczenie montelukastem w odniesieniu do innych metod leczenia astmy:

ApoMontessan można dołączyć do dotychczasowego schematu leczenia stosowanego u pacjenta.

Kortykosteroidy wziewne: ApoMontessan można stosować jako produkt pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” podawanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Nie należy zastępować kortykosteroidów podawanych wziewnie produktem ApoMontessan (patrz punkt 4.4).

Dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat dostępne są 5 mg tabletki do rozgryzania i zucia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że nigdy nie należy stosować doustnie montelukastu w celu leczenia ostrych napadów astmy, a do tego celu pacjenci powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich „doraźnie” odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować wziewnie krótko działającego β -agonistę. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle dawki krótko działającego β -agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza. Montelukastem nie należy zastępować wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

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

U pacjentów stosujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, rzadko 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 terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churga-Strauss. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, na występujące pacjenta objawy eozynofilii, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów z takimi objawami należy dokładnie przebadać, oraz ponownie ocenić stosowany u nich schemat leczenia.

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

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu ApoMontessan, 10 mg, tabletki powlekane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

U pacjentów stosujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci,

podczas jednoczesnego podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, takimi jak fenytoina, fenobarbital oraz ryfampicyna.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201 oraz dwa badania 56-tygodniowe; n=615)
---------------------------------	---	---

Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania montelukastu 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.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

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

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój, pobudzenie, w tym zachowania agresywne, drżenie, depresja, bardzo rzadko myśli i zachowania samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje lub hiposteze, 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: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowo komórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii).

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 przypadki występowania zespołu Churga-Strauss (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych danych dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W badaniach nad przewlekłą astmą, montelukast stosowano u dorosłych pacjentów 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 montelukastu do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Dotyczyły one dorosłych i dzieci, którzy przyjęli dawkę tak dużą jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i

laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu u 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 psychoruchową.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). CysLT₁ występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich i makrofagach dróg oddechowych) i na innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach kwasochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT są skorelowane z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie leukotrieny cysteinylowe wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną 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. W przeprowadzonym teście prowokacji wewnątrznosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych i nasilenie objawów niedrożności nosa.

Montelukast jest związkiem czynnym, która po podaniu doustnym wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast stosowany w małych dawkach wynoszących 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD_4 . Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po doustnym podaniu montelukastu. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez β -agonistę było addytywne z działaniem powodowanym przez montelukast. Montelukast hamował zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu wykazano, że leczenie montelukastem znamienne zmniejszało liczbę granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie) i we krwi obwodowej, wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych pacjentów montelukast w dawce 10 mg raz na dobę powodował znaczącą, w porównaniu z placebo, poprawę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej rano (FEV_1 ; zmiana odpowiednio o 10,4% vs 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana odpowiednio o 24,5 l/min vs 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz znamienne zmniejszał całkowite zużycie β -agonisty (zmiana odpowiednio o -26,1% vs -4,6% względem wartości początkowej).

Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znamienne większa niż w grupie placebo.

Badania przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV_1 względem wartości początkowych podczas stosowania jednocześnie beklometazonu w postaci

wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania wziewnego beklometazonu w monoterapii: odpowiednio o 5,43% vs 1,04%; zużycie β -agonisty: zmiana odpowiednio o -8,7% vs +2,64% względem wartości początkowej). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 μ g dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania to beklometazon charakteryzował się większą średnią skutecznością leczenia (zmiana względem wartości początkowych podczas stosowania montelukastu vs beklometazonu wynosiła w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% vs 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%). Jednak, w porównaniu do beklometazonu, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną kliniczną odpowiedź (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem wystąpiła poprawa FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź odnotowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne dla oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym 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 alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była znamienne, w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była nadrzędnym celem tego badania.

W trwającym 8 tygodni badaniu, przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, stosowanie 5 mg montelukastu raz na dobę znamienne poprawiało, w porównaniu z placebo, wskaźniki czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% vs 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min vs 17,8 l/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszało dawkę doraźnie stosowanych β -agonistów (zmiana odpowiednio o -11,7% vs +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów dorosłych stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli - EIB (maksymalne zmniejszenie FEV₁ w grupie przyjmującej montelukast wynosiło 22,33% w porównaniu z 32,4% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonych przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min vs 60,64 min). To działanie utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkoterminowym badaniu z udziałem dzieci (maksymalne zmniejszenie FEV₁: odpowiednio o 18,27% vs 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonych przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie montelukastu oceniano pod koniec przedziału dawkowania (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, powodowało znamienne poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o +8,55% i -1,74% względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty odpowiednio o -27,78% i +2,09% względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych 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} doustnie podanego montelukastu. W badaniach

klucznych, w których tabletki powlekane 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłku, wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego.

Stężenie maksymalne u dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i zucia 5 mg występuje w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek zmniejsza ją do 63%.

Dystrybucja: Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio od 8 do 11 litrów. Wyniki badań na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wskazują na minimalne przenikanie montelukastu przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia materiału promieniotwórczego po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich pozostałych tkankach.

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

W badaniach *in vitro* przy użyciu mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P450. Wyniki dalszych badań *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby 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 dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a mniej niż 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 wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów: Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów 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 wydalane 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 (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u dorosłych) odnotowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Działanie takie nie występowało podczas stosowania produktu w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego montelukastu, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania montelukastu u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, 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 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 doustnym podaniu myszom i szczurom montelukastu sodowego w dawkach maksymalnie 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 padnięć. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u pacjentów dorosłych (zakładając masę ciała dorosłego pacjenta wynoszącą 50 kg).

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

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium; opakowania po 10, 28, 30,98 i 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez 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

19564

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

29.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2014