

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Montelukast Arena 4 mg comprimate masticabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat masticabil conține montelukast sodic 4,15 mg echivalent cu 4 mg montelukast.

Excipient cu efect cunoscut: aspartam (E 951) 0,24 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.

Comprimate masticabile biconvexe, ovale, de culoare roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Montelukast Arena este indicat în tratamentul astmului bronșic ca terapie asociată la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor până la moderat, care nu sunt controlați în mod corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și la care administrarea "la nevoie" a β -agoniștilor cu acțiune scurtă nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic.

De asemenea, Montelukast Arena poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor, care nu au prezentat în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

Montelukast Arena este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Pentru uz oral.

Comprimatul trebuie mestecat.

Acest medicament trebuie administrat la copii sub supravegherea unui adult.

Doza zinică pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani este de 1 comprimat masticabil de 4 mg, administrat seara la culcare. În ceea ce privește administrarea în raport cu alimentația, Montelukast Arena trebuie luat cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă.

Recomandări generale. Efectul terapeutic al Montelukast Arena asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare din prima zi de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu Montelukast Arena atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în perioadele de agravare.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Doza este aceeași pentru pacienții de sex masculin și cei de sex feminin.

Montelukast Arena ca o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronșic persistent ușor:

Montelukast nu este recomandat sub formă de monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. Utilizarea montelukastului sub forma unei opțiuni terapeutice alternative la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la copii cu astm bronșic persistent ușor, trebuie luată în considerare doar la pacienții care nu prezintă în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent ușor este definit prin simptome astmatice mai frecvente decât o dată pe săptămână, dar mai rare decât o dată pe zi, simptome nocturne mai frecvente decât de două ori pe lună, dar mai rare decât o dată pe săptămână, funcție pulmonară normală între episoade. Dacă la urmărire (de obicei într-o lună) nu se obține un control satisfăcător al astmului bronșic, trebuie evaluată necesitatea unui tratament antiinflamator suplimentar sau diferit, ținând cont de etapele de tratament în astmul bronșic. Pacienții trebuie evaluați în mod periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

Montelukast Arena ca profilaxie a astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani:

La pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, bronhoconstricția indusă de efort poate fi manifestarea predominantă a astmului bronșic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. În cazul în care nu se obține un răspuns satisfăcător, trebuie luat în considerare un tratament suplimentar sau diferit.

Relația dintre tratamentul cu Montelukast Arena și alte tratamente pentru astmul bronșic

În cazul în care Montelukast Arena este utilizat ca terapie asociată la corticosteroizii inhalatori, tratamentul cu Montelukast Arena nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.4).

Alte concentrații și forme farmaceutice disponibile:

Sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg pentru adulți cu vârsta de 15 ani și peste.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală în tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize astmatice, trebuie utilizat un β -agonist inhalator cu acțiune scurtă. Dacă au nevoie de mai multe inhalatii de β -agoniști cu acțiune scurtă decât de obicei, pacienții trebuie să ceară sfatul medicului cât mai repede posibil.

Montelukast nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze că dozele corticosteroizilor administrați pe cale orală pot fi reduse la administrarea în asociere a montelukastului.

Pacienții aflați în tratament cu medicamente antiastmatice, incluzând montelukast, pot prezenta în cazuri rare eozinofilie sistemică, uneori prezentând caracteristicile clinice ale vasculitei din sindromul Churg-Strauss, o afecțiune tratată frecvent cu tratament corticosteroid administrat sistemic. Aceste cazuri au fost asociate de obicei, dar nu întotdeauna, cu reducerea sau întreruperea tratamentului oral cu corticosteroid. Posibilitatea ca antagoniștii receptorilor de leukotriene să se asocieze cu apariția sindromului Churg-Strauss nu poate fi nici exclusă, nici stabilită. Medicii trebuie să fie atenți la pacienții la care apar: eozinofilie, vasculită cu erupții cutanate tranzitorii, agravare a simptomatologiei pulmonare, complicații cardiace și/sau neuropatie. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie reevaluați, iar schemele lor de tratament trebuie analizate.

Montelukast Arena conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Pacienții cu fenilcetonurie trebuie să țină cont că fiecare comprimat masticabil de 4 mg conține fenilalanină într-o cantitate echivalentă cu 0,135 mg fenilalanină per doză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent pentru profilaxia și tratamentul cronic al astmului bronșic. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, doza clinică recomandată de montelukast nu a determinat efecte clinice importante asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: teofilină, prednison, prednisolon, contraceptive orale (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadină, digoxină și warfarină.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru montelukast a scăzut cu aproximativ 40% la subiecții la care s-a administrat tratament concomitent cu fenobarbital. Deoarece montelukast este metabolizat prin intermediul CYP 3A4, se recomandă precauție, în special la copii, la administrarea concomitentă cu inductori ai CYP 3A4 cum sunt fenitoină, fenobarbital și rifampicină.

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP 2C8. Cu toate acestea, date dintr-un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă utilizând montelukast și rosiglitazonă (un substrat reprezentativ al medicamentelor metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă *in vivo* CYP 2C8. De aceea, nu se anticipează ca montelukast să afecteze semnificativ metabolizarea medicamentelor care sunt metabolizate de către această enzimă (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea în timpul sarcinii

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare/fetale. Date limitate din registrele de sarcină disponibile nu indică o relație cauzală între administrarea Montelukast Arena și apariția malformațiilor (de exemplu defecte ale membrilor) care au fost raportate rar în lume în experiența de după punerea pe piață. Montelukast Arena poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Utilizarea în timpul alăptării

Studii la șobolan au evidențiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast este excretat în laptele matern. Montelukast Arena poate fi utilizat la femei care alăptează doar dacă se consideră că este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este de așteptat ca montelukast să afecteze capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, pacienții au raportat somnolență sau amețeli

4.8 Reacții adverse

Montelukast a fost evaluat în studii clinice după cum urmează:

- comprimate filmate 10 mg la aproximativ 4000 pacienți adulți cu vârsta de 15 ani și peste
- comprimate masticabile 5 mg la aproximativ 1750 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani și
- comprimate masticabile 4 mg la 851 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Reacțiile adverse considerate ca având o posibilă legătură cu tratamentul sunt enumerate mai jos conform terminologiei MedDRA, în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente ($>1/10$)

Frecvente ($>1/100$ și $<1/10$)

Mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$)

Rare ($>1/10000$ și $<1/1000$)

Foarte rare ($<1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $<1/10$) în studii clinice la pacienți tratați cu montelukast și cu o incidență mai mare decât la pacienții tratați cu placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata 48 săptămâni; n=278)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală		durere abdominală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			sete

Profilul de siguranță nu s-a modificat în studiile clinice care au inclus un număr limitat de pacienți la care tratamentul a fost prelungit, până la 2 ani pentru adulți și până la 12 luni pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

În total, 502 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost tratați cu montelukast pentru cel puțin 3 luni, 338 pentru 6 luni sau mai mult și 534 pacienți pentru 12 luni sau mai mult. Profilul de siguranță nu s-a modificat nici la acești pacienți în cazul tratamentului prelungit.

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse:

Tulburări hematologice și limfatice: tendință accentuată la sângerare.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie, infiltrat eozinofilic hepatic.

Tulburări psihice: tulburări ale viselor inclusiv coșmaruri, halucinații, insomnie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște, agitație incluzând comportament agresiv și tremor), depresie, gânduri și comportament de suicid (tentativă de sinucidere) în cazuri foarte rare.

Tulburări ale sistemului nervos: amețeli, somnolență, parestezii/hipoestezie, convulsii.

Tulburări cardiace: palpitații.

Tulburări gastro-intestinale: diaree, xerostomie, dispepsie, greață, vărsături.

Tulburări hepatobiliare: creșteri ale valorilor transaminazelor serice (ALAT, ASAT), hepatită colestatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: angioedem, tendință la echimoze, urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, eritem nodos.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralгии, mialгии inclusiv crampe musculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie/oboseală, stare generală de rău, edeme.

În timpul tratamentului cu montelukast la pacienții astmatici au fost raportate foarte rar cazuri de sindrom Churg-Strauss (CSS) (vezi pct. 4.4).

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Nu este disponibilă nicio informație specifică referitoare la tratamentul supradozajului cu montelukast.

În studiile pentru astm bronșic cronic, montelukast a fost administrat pacienților adulți timp de 22 săptămâni în doze de până la 200 mg/zi, iar în studiile de scurtă durată, a fost administrat timp de aproximativ o săptămână în doze de până la 900 mg/zi, fără apariția reacțiilor adverse importante din punct de vedere clinic.

În perioada de după punerea pe piață a medicamentului și în studii clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu o doză de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Observațiile clinice și de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță constatat la pacienți adulți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al montelukastului și au inclus dureri abdominale,

somnolență, sete, cefalee, vărsături și hiperactivitate psihomotorie.

Nu se cunoaște dacă montelukast este dializabil prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii. Antagoniști ai receptorilor leucotrienici, codul ATC: R03DC03

Cisteinil-leucotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoide inflamatoare puternice, eliberate de diverse celule inclusiv mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii de cisteinil-leucotriene (CysLT) prezenți în căile respiratorii la om și determină efecte asupra căilor aeriene inclusiv bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus, permeabilitate vasculară și atragere de eozinofile.

Montelukast este o substanță activă pe cale orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT₁. În studii clinice, montelukast inhibă la doze mici precum cele de 5 mg bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD₄. Bronhodilatația a fost observată la 2 ore de la administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de un β -agonist a fost aditiv celui produs de montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce cât și cea tardivă a bronhoconstricției datorată stimulării antigenice. Comparativ cu placebo, tratamentul cu montelukast la pacienți adulți și copii a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un studiu clinic separat, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor din căile aeriene (evaluate în spută). La pacienți adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukast a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic comparativ cu placebo, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

În studii clinice la adulți, montelukast 10 mg administrat o dată pe zi a demonstrat, comparativ cu placebo, îmbunătățiri semnificative ale FEV₁ matinal (modificare față de valoarea inițială 10,4% comparativ cu 2,7%), debitului expirator maxim (PEFR) înainte de prânz (AM) (modificare față de valoarea inițială 24,5 l/min comparativ cu 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de β -agoniști (modificare față de valoarea inițială -26,1% comparativ cu -4,6%). Îmbunătățirea scorurilor simptomelor astmatice diurne și nocturne raportate de pacient a fost semnificativ mai bună comparativ cu placebo.

Studii clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor inhalatori (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclometazonă administrată inhalator plus montelukast comparativ cu administrarea de beclometazonă: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de β -agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazonă administrată pe cale inhalatorie (200 μ g de două ori pe zi cu ajutorul unui nebulizator) montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazonă a prezentat un efect terapeutic global mai bun (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru montelukast comparativ cu beclometazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de β -agonist: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar cu cei tratați cu beclometazonă (de exemplu, 50% din pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a FEV₁ cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

Într-un studiu clinic de 12 săptămâni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu terapie concomitentă de control (corticosteroizi inhalatori/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu inhalator/prin nebulizare). Șaizeci de procente dintre

pacienți nu erau tratați cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respirație și limitarea activității) și simptomatologia nocturnă. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de β -agoniști „la nevoie” și administrarea de glucocorticoizi în cazul agravării astmului, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm decât cei tratați cu placebo. Efectul terapeutic a fost obținut după prima doză.

Într-un studiu clinic de 12 luni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani prezentând astm bronșic ușor și exacerbări episodice, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a redus semnificativ ($p \leq 0,001$) rata anuală a episoadelor de exacerbări astmatice (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE comparativ cu, respectiv, 2,34 EE), [EE definite ca ≥ 3 zile consecutive cu simptomatologie diurnă necesitând administrarea de β -agoniști sau corticosteroizi (oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un ÎI 95% de 16,9, 44,1.

Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, montelukast 5 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ funcția respiratorie comparativ cu placebo (8,71% modificare față de valoarea inițială a FEV1 comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEFR AM comparativ cu 17,8 l/min) și a redus utilizarea de β -agoniști „la nevoie” (-11,7% modificare față de valoarea inițială, comparativ cu +8,2%).

Într-un studiu clinic de 12 luni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani prezentând astm bronșic ușor persistent, care a urmărit compararea eficacității montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator referitor la controlul astmului, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul principal final, creșterea procentului zilelor fără simptome de astm (RFDs = rescue-free days). După o perioadă medie de tratament de 12 luni, procentul zilelor fără simptome de astm a crescut de la 61,6 la 84,0 în grupul tratat cu montelukast și de la 60,9 la 86,7 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a procentului zilelor fără simptome de astm, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8 cu un ÎI 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică.

De asemenea, atât montelukast cât și fluticazona au îmbunătățit controlul astmatic asupra parametrilor secundari evaluați după perioada de tratament de 12 luni:

FEV1 a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast și de la 1,85 l la 2,14 l în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a FEV1, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 L cu un ÎI 95% de -0,06, 0,02. Creșterea medie % față de valoarea inițială a FEV1 a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă.

Diferența modificărilor % medii ale FEV1 față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un ÎI 95% de -3,6, -0,7.

Procentul de zile în care s-au utilizat β -agoniști a scăzut de la 38,0 la 15,4 în grupul tratat cu montelukast și de la 38,5 la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat β -agoniști, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un ÎI 95% de 0,9, 4,5.

Procentul de pacienți cu o criză astmatică (o criză astmatică fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului care necesită tratament cu steroizi administrați oral, o vizită neprogramată la cabinetul medicului, o vizită la camera de urgență sau spitalizare) a fost 32,2 în grupul tratat cu montelukast și 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; raportul privind diferența (ÎI 95%) fiind semnificativ: egal cu 1,38 (1,04, 1,84). Procentul de pacienți care au utilizat corticosteroid administrat sistemic (în principal pe cale orală) în timpul perioadei din studiu a fost 17,8% în grupul tratat cu montelukast și 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un ÎI 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu de 12 săptămâni la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (EIB) (scădere maximă a FEV1 de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV1 înregistrat înainte de efort 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată perioada de

12 săptămâni a studiului. Reducerea EIB a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe termen scurt efectuat la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a FEV1 de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV1 înregistrat inițial 17,76 min comparativ cu 27,98 min). În ambele studii clinice efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme de administrare o dată pe zi.

La pacienți cu astm bronșic indus de aspirină, tratați cu corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului (8,55% modificare a FEV1 față de valoarea inițială comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării de β -agoniști totali față de valoarea inițială comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție.

După administrare orală, montelukast este absorbit rapid. Pentru comprimatul filmat de 10 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C_{max} nu sunt influențate de un meniu standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în studii clinice în care comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat, indiferent de orarul alimentației.

Pentru comprimatul masticabil de 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 73% și este scăzută la 63% de un meniu standard.

După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, în condiții de repaus alimentar, C_{max} este atinsă la 2 ore. Valoarea medie a C_{max} este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a C_{min} este mai mică comparativ cu adulții cărora li se administrează comprimatul de 10 mg.

Distribuție.

Montelukast se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%. Volumul aparent de distribuție al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolan cu montelukast marcat radioactiv arată o trecere minimă prin bariera hematoencefalică. În plus, la 24 ore după administrare, concentrațiile substanței marcate au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Biotransformare.

Montelukast este metabolizat în mod considerabil. În studii cu doze terapeutice, concentrațiile plasmatice ale metabolitelor montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți cât și la copii.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică implicarea izoenzimelor 3A4, 2A6 și 2C9 a citocromului P450 în metabolizarea montelukastului. În baza studiilor ulterioare *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani s-a constatat că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 a citocromului P450 nu sunt inhibitate de montelukast la concentrațiile plasmatice terapeutice. Contribuția metabolitelor la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare.

Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este 45 ml/min la adultul sănătos. După o doză orală de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale într-un interval de 5 zile și <0,2%, în urină. Coroborat cu biodisponibilitatea orală estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului și a metabolitelor săi pe cale biliară.

Caracteristici la pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metabolizii săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectare renală. Nu există

date privind farmacocinetica montelukastului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9).

La administrarea unor doze crescute de montelukast (de 20 și 60 ori doza recomandată la adult), a fost observată o scădere a concentrației plasmatice de teofilină. Acest efect nu a fost observat la administrarea dozei recomandate de 10 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări biochimice serice minore ale valorilor ALAT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, care au fost de fapt tranzitorii. Semnele toxicității la animale au fost creșterea secreției de salivă, simptome gastro-intestinale, scaune moi și dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat creșterea de >17 ori a expunerii sistemice observate la doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg și zi (>232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studii clinice la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța de reproducere la expunere sistemică depășind expunerea sistemică clinică cu mai mult de 24 ori. Într-un studiu clinic asupra fertilității efectuat la femele șobolan, a fost observată o scădere ușoară a greutateii corporale la puii acestora la doze de 200 mg/kg și zi (>69 ori expunerea sistemică clinică). În studii clinice efectuate la iepuri a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la expunere sistemică >24 ori expunerea sistemică clinică observată la doze clinice. Nu au fost observate modificări la șobolani. S-a demonstrat că montelukast traversează bariera placentară și este excretat în laptele animalelor.

Nu s-au înregistrat decese ca urmare a administrării de montelukast sodic pe cale orală, în doză unică de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m² și 30000 mg/m² la șoareci și, respectiv, șobolani), doza maximă testată. Această doză este echivalentă cu de 25000 ori doza zilnică umană recomandată la adult (baza fiind un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

La șoareci, montelukast nu a determinat fototoxicitate pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile, la doze de până la 500 mg/kg și zi (aproximativ >200 ori expunerea sistemică).

Montelukast nu s-a dovedit mutagen la testele *in vitro* și *in vivo*, nici tumorigen, la speciile de rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Celuloză microcristalină pH 102
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Aromă de cireșe
Aspartam (E 951)
Oxid roșu de fer (E 172)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PA/ALL/PVC/Al cu 7 comprimate masticabile.

Cutie cu un blister din PA/ALL/PVC/Al cu 10 comprimate masticabile.

Cutie cu 2 blistere din PA/ALL/PVC/Al a câte 7 comprimate masticabile.

Cutie cu 2 blistere din PA/ALL/PVC/Al a câte 10 comprimate masticabile.

Cutie cu 4 blistere din PA/ALL/PVC/Al a câte 7 comprimate masticabile.

Cutie cu 3 blistere din PA/ALL/PVC/Al a câte 10 comprimate masticabile.

Cutie cu 5 blistere din PA/ALL/PVC/Al a câte 10 comprimate masticabile.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu Nr. 31, Sector 2, București, România.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9434/2016/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.