REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Montelukast Arena 4 mg comprimate masticabile

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.
Comprimate masticabile biconvexe, ovale, de culoare roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Montelukast Arena este indicat în tratamentul astmului bronşic ca terapie asociată la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, cu astm bronşic persistent uşor până la moderat, care nu sunt controlaţi în mod corespunzător cu corticosteroizi inhalatori şi la care administrarea "la nevoie" a β-agoniştilor cu acţiune scurtă nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronşic.

De asemenea, Montelukast Arena poate reprezenta o opţiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, cu astm bronşic persistent uşor, care nu au prezentat în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală şi care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).
Montelukast Arena este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronşic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricţia indusă de efort, la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani.

4.2 Doze şi 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 şi 5 ani este de 1 comprimat masticabil de 4 mg, administrat seara la culcare. În ceea ce priveşte administrarea în raport cu alimentaţia, Montelukast Arena trebuie luat cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul aceastei grupe de vârstă.

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu sunt disponibile date la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Doza este aceeaşi pentru pacienţii de sex masculin şi cei de sex feminin.

Montelukast Arena ca o opţiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronşic persistent uşor:
Montelukast nu este recomandat sub formă de monoterapie la pacienţii cu astm bronşic persistent moderat. Utilizarea montelukastului sub forma unei opţiuni terapeutice alternative la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la copii cu astm bronşic persistent uşor, trebuie luată în considerare doar la pacienţii care nu prezintă în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală şi care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronşic persistent uşor 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, funcţie pulmonară normală între episoade. Dacă la urmărire (de obicei într-o lună) nu se obţine un control satisfăcător al astmului bronşic, trebuie evaluată necesitatea unui tratament antiinflamator suplimentar sau diferit, ţinând cont de etapele de tratament în astmul bronşic. Pacienţii trebuie evaluaţi în mod periodic în ceea ce priveşte controlul astmului bronşic.

Montelukast Arena ca profilaxie a astmului bronşic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricţia indusă de efort, pentru pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani:
La pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, bronhoconstricţia indusă de efort poate fi manifestarea predominantă a astmului bronşic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori. Pacienţii trebuie evaluaţi după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. În cazul în care nu se obţine un răspuns satisfăcător, trebuie luat în considerare un tratament suplimentar sau diferit.

Relaţia dintre tratamentul cu Montelukast Arena şi alte tratamente pentru astmul bronşic
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 concentraţii şi forme farmaceutice disponibile:
Sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg pentru adulţi cu vârsta de 15 ani şi peste.
Sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 14 ani.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală în tratamentul crizelor de astm bronşic şi să aibă la îndemână medicaţia de urgenţă corespunzătoare. În cazul apariţiei unei crize astmatice, trebuie utilizat un β-agonist inhalator cu acţiune scurtă. Dacă au nevoie de mai multe inhalaţii de β-agonişti cu acţiune scurtă decât de obicei, pacienţii trebuie să ceară sfatul medicului cât mai repede posibil.

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

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

Pacienţii aflaţi 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 afecţiune tratată frecvent cu tratament corticosteroid administrat sistemic. Aceste cazuri au fost asociate de obicei, dat nu întotdeauna, cu reducerea sau întreruperea tratamentului oral cu corticosteroid. Posibilitatea ca antagoniştii receptorilor de leukotriene să se asocieze cu apariţia sindromului Churg-Strauss nu poate fi nici exclusă, nici stabilită. Medicii trebuie să fie atenţi la pacienţii la care apar: eozinofilie, vasculită cu erupţii cutanate tranzitorii, agravare a simptomatologiei pulmonare, complicaţii cardiace şi/sau neuropatie. Pacienţii care prezintă aceste simptome trebuie reevaluaţi, iar schemele lor de tratament trebuie analizate.

Montelukast Arena conţine aspartam, o sursă de fenilalanină. Pacienţii cu fenilcetonurie trebuie să ţină cont că fiecare comprimat masticabil de 4 mg conţine fenilalanină într-o cantiatate echivalentă cu 0,135 mg fenilalanină per doză.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent pentru profilaxia şi tratamentul cronic al astmului bronşic. În studiile privind interacţiunile 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 şi warfarină.

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

Studiile *in vitro* au evidenţiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP 2C8. Cu toate acestea, date dintr-un studiu clinic de interacţiune medicamentoasă utilizând montelukast şi 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 şi repaglinidă).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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 relaţie cauzală între administrarea Montelukast Arena şi apariţia malformaţiilor (de exemplu defecte ale membrelor) care au fost raportate rar în lume în experienţa de după punerea pe piaţă.
Montelukast Arena poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Utilizarea în timpul alăptării
Studii la şobolan au evidenţiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaşte 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 capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu este de aşteptat ca montelukast să afecteze capacitatea pacienţilor de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, pacienţii au raportat somnolenţă sau ameţeli

4.8 Reacţii adverse

Montelukast a fost evaluat în studii clinice după cum urmează:

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

Reacţiile adverse considerate ca având o posibilă legătură cu tratamentul sunt enumerate mai jos conform terminologiei MedDRA, în funcţie de aparate, sisteme şi organe şi de frecvenţa absolută. În cadrul fiecărei grupe de frevenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite astfel:
Foarte frecvente (>1/10)
Frecvente (>1/100 şi <1/10)
Mai puţin frecvente (>1/1000 şi <1/100)
Rare (>1/10000 şi <1/1000)
Foarte rare (<1/10000)
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacţii adverse legate de administarea medicamentului au fost raportate frecvent (≥1/100 şi <1/10) în studii clinice la pacienţi trataţi cu montelukast şi cu o incidenţă mai mare decât la pacienţii trataţi cu placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme şi oragane	**Pacienţi adulţi vârsta de 15 ani şi peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)**	**Pacienţi copii vârsta cuprinsă între 6 şi 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)**	**Pacienţi copii vârsta cuprinsă între 2 şi 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 şi la nivelul locului de administrare			sete

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

În total, 502 pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani au fost trataţi cu montelukast pentru cel puţin 3 luni, 338 pentru 6 luni sau mai mult şi 534 pacienţi pentru 12 luni sau mai mult. Profilul de siguranţă nu s-a modificat nici la aceşti pacienţi în cazul tratamentului prelungit.

În experienţa de după punerea pe piaţă au fost raportate următoarele reacţii adverse:

Tulburări hematologice şi limfatice: tendinţă accentuată la sângerare.

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

Tulburări psihice: tulburări ale viselor inclusiv coşmaruri, halucinaţii, insomnie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște, agitaţie incluzând comportament agresiv şi tremor), depresie, gânduri şi comportament de suicid (tentativă de sinucidere) în cazuri foarte rare.

Tulburări ale sistemului nervos: ameţeli, somnolenţă, parestezii/hipoestezie, convulsii.

Tulburări cardiace: palpitaţii.

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

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

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat: angioedem, tendinţă la echimoze, urticarie, prurit, erupţii cutanate tranzitorii, eritem nodos.

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv: artralgii, mialgii inclusiv crampe musculare.

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

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

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro
Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Nu este disponibilă nicio informaţie specifică referitoare la tratamentul supradozajului cu montelukast. În studiile pentru astm bronşic cronic, montelukast a fost administrat pacienţilor adulţi 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 apariţia reacţiilor adverse importante din punct de vedere clinic.

În perioada de după punerea pe piaţă a medicamentului şi în studii clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulţi şi copii cu o doză de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Observaţiile clinice şi de laborator au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă constatat la pacienţi adulţi şi copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacţii adverse. Reacţiile adverse cel mai frecvent observate au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă al montelukastului şi au inclus dureri abdominale, somnolenţă, sete, cefalee, vărsături şi hiperactivitate psihomotorie.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Cisteinil-leucotrienele (LTC4, LTD4, LTE4) sunt eicosanoide inflamatoare puternice, eliberate de diverse celule inclusiv mastocite şi eozinofile. Aceşti mediatori pro-astmatici importanţi se leagă de receptorii de cisteinil-leucotriene (CysLT) prezenţi în căile respiratorii la om şi determină efecte asupra căilor aeriene inclusiv bronhoconstricţie, creştere a secreţiei de mucus, permeabilitate vasculară şi atragere de eozinofile.

Montelukast este o substanţă activă pe cale orală care se leagă cu afinitate şi selectivitate mare de receptorul CysLT1. În studii clinice, montelukast inhibă la doze mici precum cele de 5 mg bronhoconstricţia determinată de inhalarea LTD4. Bronhodilataţia 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 şi cea tardivă a bronhoconstricţiei datorată stimulării antigenice. Comparativ cu placebo, tratamentul cu montelukast la pacienţi adulţi şi 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 pacienţi adulţi şi copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 14 ani, montelukast a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic comparativ cu placebo, îmbunătăţind în acelaşi timp controlul clinic al astmului bronşic.

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

Studii clinice efectuate la adulţi au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor inhalatori (modificare % faţă de valoarea iniţială a FEV1 pentru beclametazona administrată inhalator plus montelukast comparativ cu administrarea de beclametazonă: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de β-agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazona administrată pe cale inhalatorie (200 µg de două ori pe zi cu ajutorul unui nebulizator) montelukast a demonstrat un răspuns iniţial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazona a prezentat un efect terapeutic global mai bun (modificare % faţă de valoarea iniţială a FEV1 pentru montelukast comparativ cu beclametazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de β-agonist: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienţi trataţi cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar cu cei trataţi cu beclometazonă (de exemplu, 50% din pacienţii trataţi cu beclametazonă au prezentat o îmbunătăţire a FEV1 cu aproximativ 11% sau mai mult faţă de valoarea iniţială, în timp ce aproximativ 42% din pacienţii trataţi cu montelukast au obţinut acelaşi răspuns).

Într-un studiu clinic de 12 săptămâni, controlat placebo, la pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a îmbunătăţit parametrii de control ai astmului bronşic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu terapie concomitentă de control (corticosteroizi inhalator/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu inhalator/prin nebulizare). Şaizeci de procente dintre pacienţi nu erau trataţi cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătăţit simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respiraţie şi limitarea activităţii) şi simptomatologia nocturnă. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de β-agonişti „la nevoie” şi administrarea de glucocorticoizi în cazul agravării astmului, comparativ cu placebo. Pacienţii trataţi cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm decât cei trataţi cu placebo.

Efectul terapeutic a fost obţinut după prima doză.

Într-un studiu clinic de 12 luni, controlat placebo, la pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani prezentând astm bronşic uşor şi 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-agonişti sau corticosteroizi (oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronşic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un IÎ 95% de 16,9, 44,1.

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

Într-un studiu clinic de 12 luni, la pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 14 ani prezentând astm bronşic uşor persistent, care a urmărit compararea eficacităţii montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator referitor la controlul astmului, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce priveşte criteriul principal final, creşterea 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 şi de la 60,9 la 86,7 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferenţa între grupuri privind creşterea medie a procentului zilelor fără simptome de astm, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8 cu un IÎ 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică.
De asemenea, atât montelukast cât şi fluticazona au îmbunătăţit controlul astmatic asupra parametrilor secundari evaluaţi după perioada de tratament de 12 luni:
FEV1 a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast şi de la 1,85 l la 2,14 l în grupul tratat cu fluticazonă. Diferenţa între grupuri privind creşterea medie a FEV1, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 L cu un IÎ 95% de -0,06, 0,02. Creşterea medie % faţă de valoarea iniţială a FEV1 a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast şi de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă.

Diferenţa modificărilor % medii ale FEV1 faţă de valoarea iniţială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un IÎ 95% de -3,6, -0,7.
Procentul de zile în care s-au utilizat β-agonişti a scăzut de la 38,0 la 15,4 în grupul tratat cu montelukast şi de la 38,5 la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferenţa între grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat β-agonişti, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un IÎ 95% de 0,9, 4,5.
Procentul de pacienţi cu o criză astmatică (o criză astmatică fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului care necesită tratament cu steroizi administraţi oral, o vizită neprogramată la cabinetul medicului, o vizită la camera de urgenţă sau spitalizare) a fost 32,2 în grupul tratat cu montelukast şi 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; raportul privind diferenţa (IÎ 95%) fiind semnificativ: egal cu 1,38 (1,04, 1,84).
Procentul de pacienţi 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 şi 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferenţa între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un IÎ 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu de 12 săptămâni la adulţi a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricţiei 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 menţinut pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea EIB a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe termen scurt efectuat la pacienţii copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 14 ani (scădere maximă a FEV1 de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV1 înregistrat initial 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 pacienţi cu astm bronşic indus de aspirină, trataţi cu corticosteroizi pe cale inhalatorie şi/sau orală, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătăţire semnificativă a controlului astmului (8,55% modificare a FEV1 faţă de valoarea iniţială comparativ cu -1,74% şi -27,78% scădere a utilizării de β-agonişti totali faţă de valoarea iniţială comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie.
După administrare orală, montelukast este absorbit rapid. Pentru comprimatul filmat de 10 mg, concentraţia plasmatică maximă (Cmax) este atinsă la 3 ore (Tmax) după administrare la adult în condiţii de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală şi Cmax nu sunt influenţate de un meniu standard. Siguranţa şi eficacitatea au fost demonstrate în studii clinice în care comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat, indiferent de orarul alimentaţiei.

Pentru comprimatul masticabil de 5 mg, Cmax este atinsă la 2 ore după administrare la adult în condiţii de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 73% şi este scăzută la 63% de un meniu standard.

După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani, în condiţii de repaus alimentar, Cmax este atinsă la 2 ore. Valoarea medie a Cmax este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a Cmin este mai mică comparativ cu adulţii cărora li se administrează comprimatul de 10 mg.

Distribuţie.
Montelukast se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de peste 99%. Volumul aparent de distribuţie al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la şobolan cu montelukast marcat radioactiv arată o trecere minimă prin bariera hematoencefalică. În plus, la 24 ore după administrare, concentraţiile substanţei marcate au fost minime în toate celelalte ţesuturi.

Biotransformare.
Montelukast este metabolizat în mod considerabil. În studii cu doze terapeutice, concentraţiile plasmatice ale metaboliţilor montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulţi cât şi la copii.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică implicarea izoenzimelor 3A4, 2A6 şi 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 inhibate de montelukast la concentraţiile plasmatice terapeutice.
Contribuţia metaboliţilor 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 şi <0,2%, în urină. Coroborat cu biodisponibilitatea orală estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului şi a metaboliţilor săi pe cale biliară.

Caracteristici la pacienţi.
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi vârstnici sau cu insuficienţă hepatică uşoară spre moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienţi cu insuficienţă renală. Deoarece montelukastul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienţii cu afectare renală. Nu există date privind farmacocinetica montelukastului la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child-Pugh >9).
La administrarea unor doze crescute de montelukast (de 20 şi 60 ori doza recomandată la adult), a fost observată o scădere a concentraţiei 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 siguranţă

În studii privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări biochimice serice minore ale valorilor ALAT, glucozei, fosforului şi trigliceridelor, care au fost de fapt tranzitorii. Semnele toxicităţii la animale au fost creşterea secreţiei de salivă, simptome gastro-intestinale, scaune moi şi dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat creşterea de >17 ori a expunerii sistemice observate la doze clinice. La maimuţe, reacţiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg şi zi (>232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studii clinice la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanţa de reproducere la expunere sistemică depăşind expunerea sistemică clinică cu mai mult de 24 ori. Într-un studiu clinic asupra fertilităţii efectuat la femele şobolan, a fost observată o scădere uşoară a greutăţii corporale la puii acestora la doze de 200 mg/kg şi zi (>69 ori expunerea sistemică clinică). În studii clinice efctuate la iepuri a fost observată o incidenţă 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 şobolani. S-a demonstrate că montelukast traversează bariera placentară şi 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 şoareci şi şobolani (15000 mg/m2 şi 30000 mg/m2 la şoareci şi, respectiv, şobolani), 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 şoareci, montelukast nu a determinat fototoxicitate pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile, la doze de până la 500 mg/kg şi zi (aproximativ >200 ori expunerea sistemică).
Montelukast nu s-a dovedit mutagen la testele *in vitro* şi *in vivo*, nici tumorigen, la speciile de rozătoare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura şi conţinutul 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 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ARENA GROUP S.A.
Str. Ştefan Mihăileanu Nr. 31, Sector 2, Bucureşti, România.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16941/2026/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro .