

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Montelukast Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 101,36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare galben-brun deschis (bej), cu formă pătrată și margini rotunjite, marcate cu „I” pe una din fețe și cu „114” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Montelukast Gemax Pharma este indicat în tratamentul astmului bronșic ca terapie adăugată la pacienții cu astm bronșic persistent de intensitate ușoară până la moderată, inadecvat controlat cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie și la care administrarea ”la nevoie” a beta-agoniștilor cu durată scurtă de acțiune nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic. La pacienții cu astm bronșic, la care montelukast este indicat pentru astmul bronșic, montelukast poate determina și ameliorarea simptomatică a rinitelor alergice sezoniere.

Montelukast Gemax Pharma este, de asemenea, indicat în profilaxia astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, cu astm bronșic sau cu rinită alergică sezonieră asociată astmului bronșic, este de un comprimat de 10 mg pe zi, administrat seara.

Recomandări generale

Efectul terapeutic al montelukastului asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare din prima zi de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu montelukast, atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în perioadele de exacerbare. Acest medicament nu trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente care conțin aceeași substanță activă, montelukast.

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

Tratamentul cu montelukast în raport cu alte tratamente pentru astmul bronșic

Montelukast poate fi adăugat la schema de tratament preexistentă a pacientului.

Corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie: tratamentul cu montelukast poate fi utilizat ca terapie adăugată la pacienții la care corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie și administrarea "la nevoie" a beta-agoniștilor cu durată scurtă de acțiune nu asigură un control clinic adecvat. Tratamentul cu montelukast nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

A nu se administra montelukast 10 mg comprimate filmate la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani. Siguranța și eficacitatea montelukast 10 mg comprimate filmate la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani nu au fost stabilite.

Alte concentrații/forme farmaceutice sunt disponibile pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani sunt disponibile comprimate masticabile de 4 mg. Pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani sunt disponibile granule de 4 mg.

Mod de administrare

Administrare orală. Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente.

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 administreze niciodată montelukast pe cale orală pentru tratamentul crizelor acute de astm bronșic și să aibă la îndemână în acest scop medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize acute trebuie utilizat un beta-agonist cu durată scurtă de acțiune cu administrare inhalatorie. În cazul în care sunt necesare mai multe administrări inhalatorii ale beta-agoniștilor cu durată scurtă de acțiune decât de obicei, pacienții trebuie să solicite sfatul medicului cât mai repede posibil.

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

Nu sunt disponibile date care să demonstreze faptul că dozele de corticosteroizi administrate pe cale orală pot fi reduse în cazul administrării concomitente de montelukast.

Pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, incluzând montelukast, pot prezenta în cazuri rare eozinofilie sistemică, prezentând uneori caracteristicile clinice de vasculită similare celor ale sindromului Churg-Strauss, o afecțiune tratată frecvent cu corticosteroizi administrați sistemic. Aceste cazuri au fost asociate uneori cu reducerea dozelor de corticosteroizi administrați oral sau cu întreruperea acestui tip de tratament. Cu toate că nu a fost stabilită o relație cauzală cu antagonismul receptorilor de leucotriene, medicii trebuie să fie atenți la pacienții care prezintă 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 evaluate.

Tratamentul cu montelukast nu modifică atenționarea cu privire la necesitatea ca pacienții cu astm bronșic indus de acidul acetilsalicilic să evite administrarea acidului acetilsalicilic și a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Au fost raportate evenimente neuropsihice, cum sunt modificări de comportament, depresie și ideea suicidară la toate grupele de vârstă cărora li s-a administrat montelukast (vezi pct. 4.8). Simptomele pot fi grave și pot continua dacă tratamentul nu este întrerupt. Prin urmare, tratamentul cu montelukast trebuie întrerupt dacă apar simptome neuropsihice în timpul tratamentului. Sfătuiți pacienții și/sau îngrijitorii să fie atenți la evenimentele neuropsihice și instruiți-i pe aceștia să anunțe medicul dacă apar aceste modificări de comportament.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent în 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/noretisteron 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 concomitent fenobarbital. Deoarece montelukastul este metabolizat prin intermediul CYP 3A4, 2C8 și 2C9, se recomandă prudență, în special la copii, în cazul în care montelukast este administrat concomitent cu inductori ai CYP 3A4, 2C8 și 2C9, cum sunt fenitoina, fenobarbitalul și rifampicina.

Studiile *in vitro* au arătat că montelukast este un inhibitor potent al CYP 2C8. Cu toate acestea, datele dintr-un studiu clinic privind interacțiunea intermedicamentoasă, utilizând montelukast și rosiglitazonă (un substrat reprezentativ al medicamentelor metabolizate în principal de CYP 2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă CYP 2C8 *in vivo*. Prin urmare, nu se anticipează ca montelukast să influențeze semnificativ metabolizarea medicamentelor prin intermediul acestei enzime (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

Studiile *in vitro* au demonstrat că montelukast este un substrat al CYP 2C8 și, într-o măsură mai mică, al 2C9 și 3A4. Într-un studiu clinic privind interacțiunea intermedicamentoasă, utilizând montelukast și gemfibrozil (un inhibitor atât al CYP 2C8, cât și al 2C9), gemfibrozilul a crescut expunerea sistemică la montelukast de 4,4 ori. Ajustarea de rutină a dozei de montelukast nu este necesară atunci când este administrat concomitent cu gemfibrozil sau cu alți inhibitori puternici ai CYP 2C8, însă medicul trebuie să aibă în vedere potențialului de creștere a incidenței reacțiilor adverse.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic, cu inhibitori mai puțin puternici ai CYP 2C8 (de exemplu, trimetoprim). Administrarea concomitentă a montelukastului cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP 3A4, nu a determinat creșterea semnificativă a expunerii sistemice la montelukast.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele limitate, din registrele de sarcină disponibile, nu sugerează o

relație cauzală între administrarea de montelukast și apariția malformațiilor (de exemplu, defecte ale membrelor) care au fost raportate rar în cadrul experienței după punerea pe piață la nivel mondial. Montelukast poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Alăptarea

Studiile efectuate la șobolan au arătat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Montelukast poate fi utilizat în timpul alăptării doar dacă se consideră că este absolut necesar.

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

Montelukast nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții au raportat somnolență sau amețeală.

4.8 Reacții adverse

Montelukast a fost evaluat în studii clinice după cum urmează:

- administrare sub formă de comprimate filmate de 10 mg la aproximativ 4 000 pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste cu astm bronșic.
- administrare sub formă de comprimate filmate de 10 mg la aproximativ 400 pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste cu astm bronșic și rinită alergică sezonieră.
- administrare sub formă de comprimate masticabile de 5 mg la aproximativ 1 750 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani cu astm bronșic.

Următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studiile clinice la pacienții cu astm bronșic tratați cu montelukast și cu o incidență mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durată de 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durată de 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durată de 56 săptămâni; n=615)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală	

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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și reacțiile adverse specifice. Categoriile de frecvență au fost estimate pe baza studiilor clinice relevante.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență*
Infecții și infestări	infecție la nivelul căilor respiratorii superioare [†]	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	tendință crescută de sângerare	Rare
	trombocitopenie	Foarte rare

Tulburări ale sistemului imunitar	reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie	Mai puțin frecvente
	infiltrat eozinofilic hepatic	Foarte rare
Tulburări psihice	tulburări ale somnului, incluzând coșmaruri, insomnie, somnambulism, anxietate, agitație care include comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, agitație, tremor [§])	Mai puțin frecvente
	tulburări de atenție, afectare a memoriei, ticuri nervoase	Rare
	halucinații, dezorientare, ideație și comportament suicidal (tendință suicidală), disfemie, sindrom obsesiv-compulsiv	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, somnolență, parestezie/hipostezie, crize convulsive	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	palpitații	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	epistaxis	Mai puțin frecvente
	Sindrom Churg-Strauss (SCS) (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	eozinofilie pulmonară	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	diaree [‡] , greață [‡] , vărsături [‡]	Frecvente
	xerostomie, dispepsie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	valori serice crescute ale transaminazelor (ALT, AST)	Frecvente
	hepatită (incluzând forma colestatică, forma hepatocelulară și afectare hepatică de tip mixt)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie [‡]	Frecvente
	echimoze, urticarie, prurit	Mai puțin frecvente
	angioedem	Rare
	eritem nodos, eritem polimorf	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie, mialgie, inclusiv crampe musculare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	enurezis la copii	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	pirexie [‡]	Frecvente
	astenie/fatigabilitate, stare generală de rău, edem	Mai puțin frecvente
<p>*Categorie de frecvență: Definită pentru fiecare reacție adversă prin incidența raportată bazată pe datele din studiile clinice: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$).</p> <p>[†] Aceste reacții adverse, raportate ca fiind Foarte frecvente la pacienții cărora li s-a administrat montelukast, au fost raportate, de asemenea, ca Foarte frecvente la pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice.</p> <p>[‡] Aceste reacții adverse, raportate ca Frecvente la pacienții cărora li s-a administrat montelukast, au fost raportate ca fiind Frecvente și la pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice.</p> <p>[§] Categorie de frecvență: Rare</p>		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

În cadrul experienței după punerea pe piață a medicamentului și în studiile clinice efectuate cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu o doză de până la 1 000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Rezultatele clinice și de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță constatat la pacienții adulți, adolescenți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse.

Simptomele de supradozaj

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.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu montelukast. Nu se cunoaște dacă montelukast este dializabil prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, antagoniști ai receptorilor de leucotriene, codul ATC: R03DC03

Mecanism de acțiune

Cisteinil-leucotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoide cu efect inflamator puternic, eliberate de diverse celule, inclusiv mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii cisteinil-leucotrienelor (CysLT). Receptorul CysLT de tip 1 (CysLT₁) este prezent în căile respiratorii la om (incluzând celulele musculaturii netede de la nivelul căilor respiratorii și macrofagele din căile respiratorii) și la nivelul altor celule pro-inflamatorii (precum eozinofilele și anumite celule stem mieloide). CysLT-urile au fost corelate cu fiziopatologia astmului bronșic și rinitelor alergice. Efectele mediate de leucotriene în astmul bronșic includ bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus și a permeabilității vasculare și atragere de eozinofile. În rinita alergică, CysLT-urile sunt eliberate din mucoasa nazală după expunerea la alergen, atât în timpul reacțiilor de fază precoce, cât și a celor de fază tardivă și sunt asociate simptomelor rinitei alergice. S-a demonstrat că stimularea intranasală cu CysLT duce la creșterea rezistenței la fluxul aerian la nivelul căilor respiratorii nazale și la apariția simptomelor de obstrucție nazală.

Efecte farmacodinamice

Montelukast este o substanță activă cu administrare pe cale orală, care se leagă cu afinitate și selectivitate ridicată de receptorul CysLT₁. În studiile clinice, administrarea de montelukast la doze

mici, precum cele de 5 mg, inhibă bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD₄. Bronhodilatația a fost observată în decurs de 2 ore de la administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de un beta-agonist a fost aditiv celui produs de montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce, cât și cea tardivă a bronhoconstricției determinate de stimularea antigenică. Comparativ cu placebo, administrarea de montelukast la pacienți adulți, adolescenți și copii a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un studiu clinic separat, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor din căile respiratorii (evaluate în spută) și din sângele periferic, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile efectuate la adulți, administrarea unei doze de montelukast de 10 mg 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%), ale 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 a beta-agoniștilor (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.

Studiile clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (modificare procentuală față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclometazonă administrată inhalator în asociere cu montelukast, comparativ cu administrarea de beclometazonă în monoterapie: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de beta-agoniști: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazona administrată pe cale inhalatorie (200 micrograme de două ori pe zi, cu ajutorul unui dispozitiv de administrare de tip spacer), administrarea de montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că, pe toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazona a prezentat un efect terapeutic mediu superior (modificare procentuală față de valoarea inițială a FEV₁ pentru montelukast, comparativ cu beclometazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de beta-agoniști: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au obținut un răspuns clinic similar celor tratați cu beclometazonă (de exemplu, 50% din pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a FEV₁ de aproximativ 11% sau mai mult peste valoarea de referință, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

A fost efectuat un studiu clinic pentru evaluarea montelukastului în tratamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, cu rinită alergică sezonieră asociată astmului bronșic. În cadrul acestui studiu, montelukast administrat sub formă de comprimate de 10 mg, o dată pe zi, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului Simptomelor Zilnice de Rinită, comparativ cu placebo. Scorul Simptomelor Zilnice de Rinită este o medie a scorului Simptomelor Nazale Diurne (medie a scorurilor pentru congestie nazală, rinoree, strănut, prurit nazal) și scorului Simptomelor Nazale Nocturne (medie a scorurilor pentru congestie nazală la trezire, dificultate la adormire și a trezirilor nocturne). Evaluările globale ale rinitei alergice efectuate de către pacienți și medici au fost semnificativ îmbunătățite, comparativ cu placebo. Evaluarea eficacității în astmului bronșic nu a fost un criteriu principal în acest studiu.

Într-un studiu clinic cu o durată de 8 săptămâni, efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, administrarea de montelukast 5 mg 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 beta-agoniștilor "la nevoie" (-11,7% modificare față de valoarea inițială, comparativ cu +8,2%).

Într-un studiu clinic cu o durată de 12 săptămâni efectuat la adulți a fost demonstrată reducerea semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (BIE) (scădere maximă a FEV₁ de 22,33% pentru montelukast, comparativ cu 32,40% pentru placebo; timp până la recuperare în limita de 5% a FEV₁ înregistrat înainte de efort 44,22 minute, comparativ cu 60,64 minute). Acest efect s-a menținut constant pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea BIE a fost demonstrată, de asemenea, într-un studiu clinic pe termen scurt, efectuat la pacienți copii și adolescenți (scădere

maximă a FEV₁ de 18,27%, comparativ cu 26,11%; timp de recuperare în limita a 5% a FEV₁ înregistrat inițial 17,76 minute, comparativ cu 27,98 minute). În ambele studii clinice, efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme terapeutice cu administrare o dată pe zi.

La pacienții cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic, administrarea concomitentă de corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală și a tratamentului cu montelukast a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului bronșic, comparativ cu administrarea de placebo (8,55% modificare a FEV₁ față de valoarea inițială, comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării totale a beta-agoniștilor față de valoarea inițială, comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, montelukast este absorbit rapid. La adult, în condiții de repaus alimentar, pentru comprimatul filmat de 10 mg, media concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală este de 64%. Biodisponibilitatea după administrarea orală și C_{max} nu sunt influențate de un meniu standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în studiile clinice în cadrul cărora a fost administrat comprimatul filmat de 10 mg, indiferent de momentul ingestiei alimentelor.

La adulți, în condiții de repaus alimentar, pentru comprimatul masticabil de 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este de 73% și scade la 63% în condițiile utilizării unui meniu standard.

Distribuție

Montelukastul se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru al montelukastului 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 radioactiv au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Metabolizare

Montelukast este metabolizat în proporție mare. În studiile efectuate cu doze terapeutice, concentrațiile plasmatice ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru la adulți, adolescenți și copii.

Citocromul P450 subtipul 2C8 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea montelukastului. În plus, CYP 3A4 și 2C9 pot avea o contribuție minoră, cu toate că s-a demonstrat că itraconazol, un inhibitor al CYP 3A4, nu modifică proprietățile farmacocinetice ale montelukastului la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat montelukast 10 mg zilnic. În baza studiilor *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani s-a constatat că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 ale citocromului P450 nu sunt inhibate de montelukast la concentrații plasmatice terapeutice. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este de 45 ml/minut la adulții sănătoși. După administrarea orală a unei doze de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit timp de 5 zile în materiile fecale și <0,2% în urină. Împreună cu biodisponibilitatea orală estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului și a metaboliților săi pe cale biliară.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece montelukast și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se consideră că este necesară ajustarea dozei la

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

La administrarea unor doze mari de montelukast (de 20 și de 60 ori doza recomandată la adult), s-a observat scăderea 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 studiile privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări biochimice serice minore ale valorilor ALT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, de natură tranzitorie. Semnele toxicității la animale au fost creșterea secreției salivare, simptome gastro-intestinale, scaune moi și dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat expuneri de >17 ori expunerea sistemică observată la administrarea dozelor clinice. La maimuță, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg/zi (expunere > 232 de ori expunerea sistemică observată la administrarea dozelor clinice). În studiile efectuate la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă la valori ale expunerii sistemice, depășind cu mai mult de 24 de ori expunerea sistemică observată la administrarea dozelor clinice. Într-un studiu clinic cu privire la fertilitate efectuat la femelele de șobolan a fost observată o scădere ușoară a greutateii corporale a puilor la administrarea de doze de 200 mg/kg/zi (expunere > 69 de ori expunerea sistemică observată la administrarea dozelor clinice). În studiile clinice efectuate la iepuri, a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele din grupul de control, la o expunere sistemică de >24 de ori expunerea sistemică clinică observată la administrarea dozelor 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 maximă testată de până la 5 000 mg/kg la șoarece și șobolan (15 000 mg/m² la șoarece și, respectiv, 30 000 mg/m² la șobolan). Această doză este echivalentă cu de 25 000 ori doza zilnică recomandată la adult (baza de calcul fiind un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

La șoarece, s-a determinat că montelukast nu prezintă fototoxicitate pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile la doze de până la 500 mg/kg/zi (expunere aproximativ de >200 de ori expunerea sistemică observată la administrarea dozelor clinice).

În testele *in vitro* și *in vivo*, efectuate la speciile de rozătoare, montelukast nu a prezentat efect mutagen sau tumorigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Manitol

Croscarmeloză sodică

Hidroxiopropilceluloză

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Film:

Opadry yellow 20A520007/ Instacoat universal yellow A05G13837:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Hidroxiopropilceluloză

Ceară Carnauba

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie din carton.

Marimi de ambalaj: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 140 și 200 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14754/2022/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024