

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Monkasta 4 mg comprimate masticabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține montelukast 4 mg (sub formă de montelukast sodic).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat masticabil conține aspartam 1,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.

Comprimate masticabile rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, marmorate, cu margini teșite și marcate cu „4” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monkasta este indicat în tratament astmului bronșic, ca terapie adjuvantă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani, cu formă ușoară până la moderată de astm bronșic persistent, care nu sunt controlați în mod corespunzător cu corticosteroizi sub formă inhalatorie și la care administrarea „la nevoie” de beta-agoniști cu acțiune de scurtă durată nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic.

Monkasta poate reprezenta o alternativă la tratamentul cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie în doză mică, la pacienții cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent, formă ușoară, care nu au prezentat în antecedente recente crize de astm bronșic grave, care să necesite administrare de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

Monkasta este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronșic începând cu vârsta de 2 ani și peste, a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament trebuie administrat la copii sub supravegherea unui adult.

Doza recomandată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani este de un comprimat masticabil de 4 mg pe zi, administrat seara. Dacă se administrează împreună cu alimentele, Monkasta trebuie

administrat cu o oră înainte sau 2 ore după masă. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă.

Recomandări generale

Efectul terapeutic al Monkasta asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare în decursul primei zile de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu Monkasta atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în timpul perioadelor de agravare ale astmului bronșic.

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.

Monkasta ca opțiune de tratament alternativ la corticosteroizi în doze mici, administrați pe cale inhalatorie pentru astmul bronșic persistent formă ușoară

Montelukast nu este recomandat în monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent, formă moderată. Utilizarea montelukastului ca opțiune de tratament alternativ la corticosteroizi în doze mici, administrați pe cale inhalatorie la copiii cu astm bronșic persistent, formă ușoară, trebuie luată în considerare numai la pacienții fără antecedente recente de crize de astm bronșic grave, care să necesite administrare de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de a utiliza corticosteroizi pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent, în formă ușoară, este definit prin simptome astmatice mai frecvente decât o dată pe săptămână, dar mai rar decât o dată pe zi și simptome nocturne mai mult de două ori pe lună, dar mai rare decât o dată pe săptămână, cu funcție pulmonară normală între episoade. Dacă la consultul medical nu se constată un control satisfăcător al astmului (de obicei după o lună de tratament), trebuie evaluată necesitatea unei terapii antiinflamatorii suplimentare sau diferite. Pacienții cu astm bronșic trebuie evaluați periodic.

Monkasta ca profilaxie a astmului bronșic la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic.

La copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, bronhoconstricția indusă de efortul fizic poate fi manifestarea principală a unui astm bronșic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi pe cale inhalatorie. Pacienții trebuie evaluați clinic după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. Dacă nu se obține un răspuns clinic satisfăcător, trebuie luată în considerare o terapie adițională sau diferită.

Tratamentul cu Monkasta în raport cu alte tratamente pentru astmul bronșic

Când tratamentul cu Monkasta este utilizat ca terapie asociată la corticosteroizii administrați inhalator, Monkasta nu trebuie înlocuit brusc cu tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.4).

Pentru adolescenții cu vârsta mai mare de 15 ani și adulții sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg.

Copii și adolescenți

Nu administrați Monkasta comprimate masticabile la copii cu vârstă mai mică de 2 ani. Siguranța și eficacitatea montelukast comprimate masticabile de 4 mg la copiii cu vârsta sub 2 ani nu a fost stabilită.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg. Pentru copiii care au probleme la administrarea comprimatelor masticabile, medicamentul este disponibil sub formă de granule.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie masticate înainte de înghițire.

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 administrat oral pentru tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize de astm bronșic, trebuie utilizat un beta-agonist inhalator cu acțiune de scurtă durată. Dacă au nevoie de mai multe inhalatii de beta-agonist cu acțiune de scurtă durată decât utilizează de obicei, pacienții trebuie să ceară sfatul medicului curant cât mai repede posibil.

Montelukast nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală. Nu există date care să demonstreze că dozele de corticosteroizi administrați pe cale orală pot fi reduse în cazul administrării în asociere cu montelukast.

Pacienții tratați 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 corticosteroizi administrați sistemic. Aceste cazuri au fost asociate, uneori, cu reducerea sau întreruperea tratamentului cu corticosteroid administrat oral. Cu toate că nu a fost stabilită o relație cauzală cu antagoniștii receptorilor de leukotriene, 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.

Tratamentul cu montelukast nu modifică necesitatea pacienților cu astm bronșic sensibil la acid acetilsalicilic de a evita administrarea de acid acetilsalicilic și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Evenimente neuropsihice, cum ar fi modificări comportamentale, depresie și suicid, au fost raportate la toate grupele de vârstă care iau 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 persoanele care îi îngrijesc să fie atenți la evenimentele neuropsihice și instruiți-i să își anunțe medicul dacă apar aceste modificări de comportament.

Informații speciale cu privire la unele componente

Acest medicament conține aspartam 1,2 mg în fiecare comprimat masticabil. Aspartamul reprezintă o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie (FCU), o afecțiune genetică rară, în care se produce acumulare de fenilalanină, deoarece organismul nu o poate elimina adecvat.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat masticabil, adică poate fi considerat "fără sodiu".

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 importante clinic asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: teofilină, prednison, prednisolon, contraceptive orale (etinilestradiol/noretindronă 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, 2C8 și 2C9, trebuie luate măsuri de precauție, în special la copii, în cazul administrării concomitente cu inductori ai CYP 3A4, 2C8 și 2C9, cum sunt fenitoină, fenobarbital și rifampicină.

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP 2C8. Cu toate acestea, datele dintr-un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă, în cadrul căruia s-au utilizat 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. Ca urmare, nu se anticipează ca montelukast să influențeze semnificativ metabolizarea medicamentelor care se realizează prin intermediul acestei enzime (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un substrat al CYP 2C8, și într-o măsură mai puțin semnificativă, substrat al CYP 2C9 și CYP 3A4. Într-un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă în care s-a utilizat montelukast și gemfibrozil (un inhibitor al CYP 2C8 și CYP 2C9) gemfibrozilul a crescut concentrația plasmatică a montelukast de 4,4 ori. Nu este necesară ajustarea de rutină a dozei de montelukast la administrarea concomitentă cu gemfibrozil sau alți inhibitori puternici ai CYP 2C8, dar medicul trebuie să fie conștient de creșterea potențială a reacțiilor adverse.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase clinic importante cu inhibitori mai puțin puternici ai CYP2C8 (de exemplu, trimetoprim). Administrarea concomitentă de montelukast și itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere nesemnificativă a concentrației plasmatică de montelukast.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte nocive asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale.

Datele disponibile din studiile de cohortă prospective și retrospective publicate, care au evaluat prezența defectelor congenitale majore în cazul utilizării montelukastului la femei gravide, nu au stabilit existența unui risc asociat utilizării medicamentului. Studiile disponibile au limitări metodologice, incluzând dimensiunea mică a eșantionului, colectarea datelor retrospective în unele cazuri și grupuri de comparație nepotrivite.

Monkasta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care se consideră că este absolut necesar.

Alăptare

Studiile la șobolan au evidențiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă metaboliții montelukastului sunt excretați în laptele matern uman.

Monkasta nu trebuie utilizat la femei care alăptează, cu excepția cazului în care se consideră că este absolut necesar.

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

Monkasta afectează puțin sau deloc 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 la pacienți cu astm bronșic persistent după cum urmează:

- comprimate filmate de 10 mg la aproximativ 4 000 pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste
- comprimate masticabile de 5 mg la aproximativ 1 750 pacienți copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 ani până la 14 ani
- comprimate masticabile de 4 mg la 851 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 până la 5 ani.

Montelukast a fost evaluat într-un studiu clinic la pacienți cu astm bronșic intermitent, în doză de 4 mg sub formă de granule și comprimate masticabile, administrate la 1 038 copii cu vârsta de la 6 luni până la 5 ani.

În studiile clinice efectuate la pacienți tratați cu montelukast, au fost raportate frecvent ($>1/100$, $<1/10$) și cu o incidență mai mare decât la pacienții la care s-a administrat placebo, următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului:

| 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) | Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durată de 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durată de 48 săptămâni; n=278) |
|--|---|---|---|
| Tulburări ale sistemului nervos | cefalee | cefalee | |
| Tulburări gastro-intestinale | dureri abdominale | | dureri abdominale |
| 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 copii și adolescenți 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 o perioadă de cel puțin 3 luni, 338 copii, pentru o perioadă de 6 luni sau mai mult și 534 copii, pentru o perioadă de 12 luni sau mai mult. În cazul tratamentului prelungit, profilul de siguranță nu a fost modificat la acești pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de reacția adversă specifică. Categoriile de frecvență au fost estimate pe baza studiilor clinice relevante.

| Aparate, sisteme și organe | Categorie de frecvență* | Reacție adversă |
|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| Infecții și infestări | Foarte frecvente | infecție a tractului respirator superior† |
| Tulburări hematologice și limfatice | Rare | tendință crescută de sângerare |
| | Foarte rare | trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puțin frecvente | reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie |
| | Foarte rare | infiltrate hepatice cu eozinofile |
| Tulburări psihice | Mai puțin frecvente | tulburări ale viselor, incluzând coșmaruri, insomnie, somnambulism, anxietate, |

| | | |
|--|---------------------|--|
| | | incluzând comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, agitație, tremor [§]) |
| | Rare | tulburări ale atenției, tulburări de memorie, ticuri |
| | Foarte rare | halucinații, dezorientare, idei și comportament suicidal, simptome obsesiv-compulsive, disfemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Mai puțin frecvente | amețeli, somnolență, parestezie/hipoestezie, crize convulsive |
| Tulburări cardiace | Rare | palpitații |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Mai puțin frecvente | epistaxis |
| | Foarte rare | sindrom Churg-Strauss (CSS) (vezi pct. 4.4) |
| | Foarte rare | eozinofilie pulmonară |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente | diaree [‡] , greață [‡] , vărsături [‡] |
| | Mai puțin frecvente | xerostomie, dispepsie |
| Tulburări hepatobiliare | Frecvente | creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice (ALT, AST) |
| | Foarte rare | hepatită (incluzând colestatică, hepatocelulară și cu leziuni hepatice mixte) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | erupție cutanată tranzitorie [‡] |
| | Mai puțin frecvente | echimoze, urticarie, prurit |
| | Rare | angioedem |
| | Foarte rare | eritem nodos, eritem polimorf |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Mai puțin frecvente | artralgie, mialgie, inclusiv crampe musculare |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Mai puțin frecvente | enurezis la copii |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente | pirexie [‡] |
| | Mai puțin frecvente | Astenie/fatigabilitate, stare generală de rău, edem |

*Reacțiile adverse clasificate în următoarele grupe, în funcție de frecvență, după incidența de raportare în baza de date cu studiile clinice: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

[†] Această reacție adversă, raportată ca foarte frecventă la pacienții din grupul de tratament cu montelukast, a fost raportată ca foarte frecventă și la pacienții din grupul placebo în studiile clinice.

[‡] Această reacție adversă, raportată ca frecventă la pacienții din grupul de tratament cu montelukast, a fost raportată ca frecventă și la pacienții din grupul placebo în studiile clinice.

[§] Categorie de frecvență: rară.

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

În perioada după punerea pe piață a medicamentului și în studii clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți, adolescenți și copii cu o doză de până la 1 000 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, adolescenți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse.

Simptome ale supradozării

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.

Tratament

Nu există 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: alte medicamente sistemice 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 inflamatoare puternice, eliberate de diverse celule, incluzând mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii de cisteinil-leukotriene (CysLT) din căile respiratorii la om și determină efecte asupra acestora, incluzând bronhoconstricție, secreție nazală, permeabilitate vasculară și atragere de eozinofile.

Efecte farmacodinamice

Montelukast este o substanță activă orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT₁. În studii clinice, montelukast administrat în doze mici, cum sunt cele de 5 mg, inhibă bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD₄. Bronhodilatația a fost observată la 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 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 respiratorii

(evaluate în spută). La pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukast comparativ cu placebo a îmbunătățit controlul clinic al astmului bronșic concomitent cu reducerea numărului de eozinofile din sângele periferic.

Eficacitate și siguranță clinică

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 (a.m.) (modificare față de valoarea inițială 24,5 l/min comparativ cu 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de beta-agoniști (modificare față de valoarea inițială -26,1% comparativ cu -4,6%). Îmbunătățirea scorurilor simptomelor astmatice diurne și nocturne, raportate de către 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 administrați pe cale inhalatorie (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclometazona administrată inhalator plus montelukast comparativ cu administrarea de beclometazonă: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de beta-agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazona administrată pe cale inhalatorie (200 μg de două ori pe zi cu ajutorul unui dispozitiv tip spacer), montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazona 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 beta-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 cu durata de 12 săptămâni, placebo-controlat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, administrarea de montelukast 4 mg o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic, comparativ cu placebo, indiferent de terapia concomitentă de control (corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie/nebulizați sau cromoglicat de sodiu administrat inhalator/nebulizat). 60% dintre pacienți nu au utilizat tratament de control. Montelukast a ameliorat simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respirație și limitarea activității) și simptomatologia nocturnă, comparativ cu placebo. Montelukast a redus, de asemenea, utilizarea „la nevoie” de beta-agonist și necesitatea administrării în urgență a unui corticosteroid, datorită agravării astmului bronșic, comparativ cu placebo. Pacienții cărora li s-a administrat montelukast, au prezentat mai multe zile fără simptome de astm bronșic decât cei care au utilizat placebo. Efectul tratamentului a apărut după prima doză.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 luni, placebo-controlat, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic formă ușoară, cu episoade de exacerbare, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi, a redus semnificativ ($p \leq 0.001$) rata anuală a episoadelor de exacerbare astmatică (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE, respectiv, 2,34 EE), [EE definit ca ≥ 3 zile consecutive cu simptome pe timp de zi, care au necesitat utilizarea unui beta-agonist sau corticosteroid (oral sau inhalator), sau spitalizare pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un ÎI de 95% din 16,9, 44,1.

Într-un studiu placebo-controlat la copii cu vârsta de 6 luni până la 5 ani cu astm bronșic formă intermitentă, fără formă persistentă de astm bronșic, tratamentul cu montelukast a fost administrat timp de 12 luni, fie în doză zilnică unică de 4 mg, fie în perioade de terapie de câte 12 zile, inițiate la debutul fiecărui episod simptomatic de astm bronșic intermitent. Nu au fost observate diferențe semnificative între pacienții tratați cu montelukast 4 mg sau placebo, în ceea ce privește numărul episoadelor de astm bronșic, care au culminat cu o criză de astm bronșic, definită ca episod de astm bronșic ce necesită îngrijire medicală, de exemplu, vizită neprogramată la cabinetul medical, cameră

de gardă a unui spital de urgență sau tratament cu un corticosteroid pe cale orală, intravenoasă sau intramusculară.

Într-un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni, efectuat la pacienți copii și adolescenți 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 PEF_R a.m. comparativ cu 17,8 l/min) și a redus utilizarea de beta-agoniști „la nevoie” (-11,7% modificare față de valoarea inițială, comparativ cu +8,2%).

Într-un studiu clinic cu durata de 12 luni, în care a fost comparată eficacitatea montelukast față de fluticazonă, administrată inhalator, asupra funcției respiratorii la pacienți copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, cu astm bronșic persistent, formă ușoară, montelukast nu s-a dovedit inferior fluticazonei în creșterea proporției zilelor fără simptome astmatice (RFDs). În medie, în perioada celor 12 luni de tratament, proporția RFDs a crescut de la 61,6 până la 84,0 în grupul tratat cu montelukast, față de 60,9 până la 86,7, în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența dintre 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 limita predefinită pentru a nu fi inferioară din punct de vedere clinic. 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 tratate cu fluticazonă. Diferența dintre grupuri privind creșterea medie a FEV₁ utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS) a fost de -0,02 l cu ÎI de 95% din -0,06, 0,02. Creșterea procentuală medie de la valorile bazale ale FEV₁ a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast, și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența modificărilor procentuale medii ale FEV₁ față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost de -2,2% cu ÎI de 95% din -3,6, -0,7.

Proporția zilelor de utilizare a unui beta-agonist a scăzut de la 38,0 până la 15,4 în grupul tratat cu montelukast, și de la 38,5 până la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența dintre grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat beta-agoniști, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost de 2,7 cu ÎI de 95% din 0,9, 4,5.

Proporția de pacienți cu crize de astm bronșic (criza de astm bronșic fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului bronșic ce necesită tratament cu steroizi pe cale orală, vizite neprevăzute la medic, la un serviciu de urgențe sau spitalizare) a fost de 32,2 în grupul tratat cu montelukast, și de 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; riscul relativ (cu ÎI 95%) a fost egal cu 1,38 (1,04, 1,84).

Proporția pacienților care au utilizat un corticosteroid sistemic (în principal pe cale orală) în perioada studiului, a fost de 17,8% în grupul tratat cu montelukast, și de 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost de 7,3% cu ÎI de 95% din 2,9; 11,7.

Într-un studiu clinic de 12 săptămâni la pacienți adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției indusă de efort (BIE) (scăderea maximă a FEV₁ a fost de 22,33% în grupul tratat cu montelukast, și de 32,40% în grupul placebo; timpul de recuperare a 5% din valorile de bază ale FEV₁ a fost 44,22 minute, respectiv 60,64 minute). Acest efect a fost constant pe tot parcursul perioadei celor 12 săptămâni de studiu. Reducerea BIE a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe o perioadă scurtă, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scăderea maximă a FEV₁ a fost de 18,27%, comparativ cu 26,11%; timpul de recuperare a 5% din valorile de bază ale FEV₁ a fost de 17,76 minute, comparativ cu 27,98 minute). Acest efect a fost demonstrat în ambele studii, după prima zi de tratament.

La pacienți cu astm bronșic indus de acidul acetilsalicilic, tratați cu corticosteroizi administrați inhalator și/sau oral, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului bronșic (8,55% modificare a FEV₁ față de valoarea

inițială, comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării totale de beta-agoniști, 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, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C_{max} nu sunt influențate de un prânz standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în studii clinice, în cadrul cărora comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat indiferent de orarul meselor.

În cazul comprimatelor masticabile de 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare la adulți în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie este de 73% și scade la 63% după o masă standard.

După administrarea unui comprimat masticabil de 4 mg la pacienții copii în vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani, în condiții de repaus alimentar, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare. C_{max} mediu este cu 66% mai mare, iar C_{min} mediu este mai mică decât la adulții în tratament cu un comprimat de 10 mg.

Distribuție

Montelukastul se leagă de proteinele plasmatică 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 traversare minimă a barierei hematoencefalice. 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 în care s-au administrat doze terapeutice, la starea de echilibru, concentrațiile plasmatică ale metabolizilor montelukastului sunt nedetectabile, atât la adulți, cât și la copii și adolescenți.

Citocromul P450 2C8 este enzima majoră în metabolismul montelukastului. În plus, CYP 3A4 și 2C9 pot avea o contribuție minoră, deși itraconazolul, un inhibitor al CYP 3A4, a demonstrat că nu modifică variabilele farmacocinetice ale montelukastului la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat zilnic 10 mg montelukast. Pe baza studiilor efectuate *in vitro*, utilizând microzomi hepatici umani, s-a constatat că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 ale citocromului P450 nu sunt inhibitate de montelukast, la concentrațiile plasmatică terapeutice. Contribuția metabolizilor la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau la pacienții 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 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 (mai mari de 20 de ori și de 60 de ori comparativ cu 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 minore ale valorilor serice ale ALT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, care au fost de fapt tranzitorii. La animale, semnele de toxicitate au fost creșterea secreției de salivă, simptome gastrointestinale, scaune moi și dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat o expunere sistemică crescută > 17 ori comparativ cu expunerea sistemică observată la administrarea de doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg/zi (> 232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studiile clinice la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă la expunerea sistemică, care a depășit cu mai mult de 24 ori expunerea sistemică observată la administrarea de doze clinice. Într-un studiu clinic asupra fertilității, efectuat la femelele de șobolan, a fost observată o scădere ușoară a greutateii corporale a puilor acestora, la doze de 200 mg/kg/zi (> 69 ori expunerea sistemică clinică). În studiile clinice efectuate la iepuri, a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele din lotul de control, la o expunere sistemică > 24 ori expunerea sistemică observată la administrarea de 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 orale de montelukast sodic, în doză unică de până la 5 000 mg/kg la șoareci și șobolani (15 000 mg/m² și 30 000 mg/m² la șoareci, respectiv șobolani), reprezentând doza maximă testată. Această doză este echivalentă cu de 25 000 ori doza zilnică recomandată la om (adult) (pe baza greutateii unui pacient adult 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/zi (aproximativ > 200 ori expunerea sistemică).

În testele efectuate *in vitro* și *in vivo* la speciile de rozătoare, montelukast nu s-a dovedit nici mutagen, nici carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hidroxipropilceluloză

Aspartam (E951)

Oxid roșu de fer (E172)

Aromă de cireșe negre (conține, de asemenea, gliceriltriacetat (E1518))

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC//Al: cutie cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 sau 200 comprimate masticabile într-o cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5970/2013/01

5970/2013/02

5970/2013/03

5970/2013/04

5970/2013/05

5970/2013/06

5970/2013/07

5970/2013/08

5970/2013/09

5970/2013/10

5970/2013/11

5970/2013/12

5970/2013/13

5970/2013/14

5970/2013/15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024