

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Monkasta 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține montelukast 10 mg sub formă de montelukast sodic.

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 81,94 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, ușor biconvexe, de culoarea caisei, cu margini teșite.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Monkasta este indicat în tratamentul astmului bronșic, ca terapie adjuvantă la acei pacienți cu formă ușoară până la moderată de astm bronșic, 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.

De asemenea, la pacienții cu astm bronșic, la care s-a indicat Monkasta pentru tratamentul astmului bronșic, medicamentul poate determina ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră.

Monkasta este indicat, de asemenea, 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 peste 15 ani cu astm bronșic sau cu astm bronșic și rinită alergică sezonieră concomitentă, este un comprimat de 10 mg pe zi, administrat seara.

##### Recomandări generale

Efectul terapeutic al Monkasta asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare în decursul primei zile de tratament.

Monkasta poate fi utilizat cu sau fără alimente. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu Monkasta atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în timpul perioadelor de agravare.

Monkasta nu trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente care conțin aceeași substanță activă, montelukast.

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici sau 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.

#### Tratamentul cu Monkasta în raport cu alte tratamente pentru astmul bronșic

Monkasta poate fi asociat schemei existente de tratament a pacienților.

#### *Corticosteroizi administrați inhalator*

Tratamentul cu Monkasta poate fi utilizat ca terapie asociată la pacienții la care corticosteroizii administrați inhalator împreună cu beta-agoniști cu acțiune de scurtă durată, administrați “la nevoie”, nu oferă un control clinic adecvat al astmului bronșic. Monkasta nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizi administrați inhalator (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Nu se administrează Monkasta 10 mg copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani. Siguranța și eficacitatea montelukast 10 mg comprimate filmate la copiii și adolescenții cu vârsta sub 15 ani nu au fost stabilite.

Pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani sunt disponibile comprimate masticabile a 5 mg.

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani sunt disponibile comprimate masticabile a 4 mg.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **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 astmatice, trebuie utilizat un beta-agonist inhalator cu acțiune de scurtă durată. Dacă au nevoie de mai multe inhalatii de beta-agoniști 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 corticosteroid administrat sistemic. Aceste cazuri au fost asociate uneori cu reducerea sau întreruperea tratamentului cu corticosteroid administrat oral. Cu toate că nu s-a putut stabili 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 indicația de evitare a administrării de acid acetilsalicilic și a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, pentru pacienții cu astm bronșic cu sensibilitate la acid acetilsalicilic.

**Evenimente neuropsihice, cum ar fi modificări comportamentale, depresie și suicid, au fost raportate la toate grupele de vârstă care utilizează 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 unii excipienți*

Monkasta 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 sub 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, 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 că 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 plasmatice 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.

#### Alăptarea

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 în perioada de alăptare, 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 după cum urmează:

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

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste</b> (două studii clinice cu durata de 12 săptămâni; n=795)	<b>Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani</b> (un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata de 56 săptămâni; n=615)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee
Tulburări gastrointestinale	dureri abdominale	

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.

#### 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.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Categorie de frecvență*</b>	<b>Reacție adversă</b>
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, agitație, incluzând comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate motorie (inclusiv iritabilitate, agitație, tremor <sup>§</sup> )
	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), eozinofilie pulmonară
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	diaree†, greață†, vărsături†
	Mai puțin frecvente	xerostomie, dispepsie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	creștere a 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
	Frecvente	pirexie†

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	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.

§ 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

În studiile cu privire la astmul 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 pacienții 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 se elimină 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 ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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). Receptorul CysLT tip 1 (CysLT<sub>1</sub>) se găsește în căile respiratorii umane (inclusiv celulele musculare netede ale căilor respiratorii și macrofagele din căile respiratorii) și pe alte celule pro-inflamatorii (inclusiv eozinofile și anumite celule stem mieloide). CysLTs au fost corelate cu fiziopatologia astmului bronșic și a rinitei alergice. În astmul bronșic, efectele mediate de leucotriene includ bronhoconstricția, secreția mucoasă, permeabilitatea vasculară și atragerea eozinofilelor. În rinita alergică, CysLTs sunt eliberate din mucoasa nazală după expunerea la alergeni în timpul reacțiilor de fază timpurie și tardivă și sunt asociate cu simptome de rinită alergică. S-a demonstrat că testul intranasal cu CysLT crește rezistența nazală a căilor respiratorii și simptomele obstrucției nazale..

#### Efecte farmacodinamice

Montelukast este o substanță activă orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT<sub>1</sub>. În studii clinice, montelukast administrat în doze mici, cum sunt cele de 5 mg, inhibă bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD<sub>4</sub>. 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 aeriene (evaluate în spută) și din sângele periferic, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

#### 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

S-a efectuat un studiu clinic pentru a evalua montelukastul sodic în tratamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere, la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, cu astm bronșic, care au prezentat manifestări concomitente de rinită alergică sezonieră. În acest studiu montelukastul, sub formă de comprimate filmate 10 mg administrat 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 media scorului simptomelor nazale diurne (media dintre congestia nazală, rinoree, strănut, senzația de mâncărime nazală) și a scorului simptomelor nazale nocturne (media scorurilor dintre congestia nazală la trezire, de dificultăți la adormire și trezire pe timp de noapte). Evaluările globale ale rinitei alergice, efectuate de către medici și de pacienți, au fost

îmbunătățite în mod semnificativ, comparativ cu placebo. Evaluarea eficacității în astmul bronșic nu a fost un criteriul principal de evaluare al acestui studiu.

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 FEV<sub>1</sub> comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEF<sub>R</sub> 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 cu durata de 12 săptămâni, efectuat la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efortul fizic (BIE) (scădere maximă a FEV<sub>1</sub> de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV<sub>1</sub> înregistrat înainte de efort 44,22 min, comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea BIE a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe termen scurt, efectuat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a FEV<sub>1</sub> de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV<sub>1</sub> înregistrat inițial 17,76 min comparativ cu 27,98 min). În ambele studii clinice efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme de administrare o dată pe zi.

La pacienți cu astm bronșic indus de 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 FEV<sub>1</sub> 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<sub>max</sub>) este atinsă la 3 ore (T<sub>max</sub>) după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

### 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 ulterioare 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 plasmatice terapeutice. Contribuția metaboliților 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 metaboliților săi pe cale biliară.

#### Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metaboliții 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 expunere 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 greutatei 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/m<sup>2</sup> și 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 greutatei 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**

### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză pudră  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

### Film

Hipromeloză (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Propilenglicol  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

## **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 filmate.

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**

5972/2013/01  
5972/2013/02  
5972/2013/03  
5972/2013/04  
5972/2013/05  
5972/2013/06  
5972/2013/07  
5972/2013/08  
5972/2013/09

5972/2013/10  
5972/2013/11  
5972/2013/12  
5972/2013/13  
5972/2013/14  
5972/2013/15

**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