

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Montelukast Teva 4 mg comprimate masticabile

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil de Montelukast Teva 4 mg conține montelukast sodic, echivalent la montelukast 4 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat masticabil de Montelukast Teva 4 mg conține lactoză monohidrat 3,6 mg și aspartam 1,2 mg.

Fiecare comprimat masticabil de Montelukast Teva 4 mg conține sulfiți mai puțin de 0,001 % în componenta aromatizantă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil

Comprimate masticabile ovale, biconvexe, marmorate, de culoare roz, de dimensiuni 7,8 mm x 11 mm, gravate cu "M4" pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Montelukast Teva este indicat pentru tratamentul astmului bronșic, ca terapie adjuvantă la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor până la moderat, insuficient controlat de tratamentul cu corticosteroizi inhalatori și la care beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune administrați "la nevoie" asigură un control clinic insuficient al astmului bronșic.

De asemenea, Montelukast Teva poate fi utilizat ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent ușor, care nu au prezentat în antecedentele recente crize de astm bronșic grave care să necesite administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care nu sunt capabili să utilizeze corticosteroizi pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

Montelukast Teva este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronșic la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, la care componenta predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatul trebuie mestecat.

Acest medicament trebuie administrat la copii sub supravegherea unui adult. Doza pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani este de un comprimat masticabil de 4 mg, zilnic, administrat seara. În cazul în care este administrat împreună cu alimente, Montelukast Teva trebuie administrat cu o oră înainte sau 2 ore după masă. Nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de vârstă. Montelukast Teva 4 mg comprimate masticabile nu este recomandat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Pentru copiii care au probleme în a consuma un comprimat masticabil, este disponibilă o formă farmaceutică sub formă de granule.

#### *Recomandări generale:*

Efectul terapeutic al montelukastului asupra parametrilor de evaluare a 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 agravare.

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

#### *Montelukast Teva ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronșic persistent ușor:*

Nu se recomandă administrarea montelukast în monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. Utilizarea montelukastului ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori, la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent ușor trebuie luată în considerare numai la pacienții care nu prezintă în antecedentele recente crize de astm bronșic grave care au necesitat administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care nu sunt capabili să utilizeze corticosteroizi pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent ușor este definit prin simptome de astm bronșic care apar mai frecvent decât o dată pe săptămână, dar mai puțin decât o dată pe zi, simptome nocturne care apar mai frecvent decât de două ori pe lună, dar mai puțin decât o dată pe săptămână, cu funcție respiratorie normală între episoade. Dacă prin continuarea tratamentului nu se obține controlul acceptabil al astmului bronșic (de regulă după o lună de tratament), trebuie evaluată necesitatea administrării concomitente sau schimbarea tratamentului cu un alt antiinflamator, ținând cont de etapele de tratament în astmul bronșic. Pacienții trebuie evaluați periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

#### *Montelukast Teva ca tratament profilactic al astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani:*

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

#### *Tratamentul cu montelukast în relație cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic*

În cazul în care montelukast este utilizat ca tratament adjuvant la terapia cu corticosteroizi inhalatori, tratamentul cu montelukast nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizi administrați inhalator (vezi pct. 4.4).

Pentru alte grupe de vârstă, sunt disponibile alte forme farmaceutice și concentrații de montelukast. Sunt disponibile comprimate filmate 10 mg pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste. Sunt disponibile comprimate masticabile 5 mg pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

Sunt disponibile granule 4 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

### **4.3 Contraindicații**

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Diagnosticul de astm bronșic persistent la copii foarte mici (6 luni- 2 ani) trebuie stabilit de un pediatru sau pneumolog.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală pentru tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicamentele pentru situații de urgență adecvate pentru acest scop. În cazul apariției unei crize de astm bronșic trebuie utilizat un beta-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune. Pacienții trebuie să solicite cât mai repede posibil sfatul medicului curant dacă necesită mai multe administrări decât în mod obișnuit ale beta-agonistului cu durată scurtă de acțiune administrat inhalator.

Montelukast nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze faptul că doza de corticosteroizi administrați pe cale orală poate fi redusă în cazul în care montelukast este administrat concomitent.

În cazuri rare, la pacienții tratați cu medicamente antiastmatice incluzând montelukast, poate să apară eozinofilie sistemică, uneori însoțită de simptome clinice de vasculită caracteristice sindromului Churg-Strauss, o afecțiune care este tratată frecvent cu corticosteroizi administrați sistemic. Aceste cazuri au fost asociate uneori cu reducerea sau întreruperea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral. Totuși o relație cauzală cu antagoniștii receptorilor pentru leucotriene nu a fost stabilită, medicii trebuie să fie atenți la apariția eozinofiliei, erupției vasculitice, agravării simptomelor respiratorii, complicațiilor cardiace și/sau a neuropatiei. Pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie reexaminați, iar tratamentul reevaluat.

Au fost raportate evenimente neuropsihice la adulți, adolescenți și copii care utilizează Montelukast Teva (vezi pct. 4.8). Pacienții și medicii trebuie să fie atenți la evenimentele neuropsihice. Pacienții și/sau persoanele care îi îngrijesc trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul în care apar aceste modificări. Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu Montelukast Teva dacă apar astfel de evenimente.

#### Excipienți

##### *Aspartam*

În cazul administrării orale, aspartamul este hidrolizat la nivelul tractului gastrointestinal. Unul dintre cei mai importanți produși ai hidrolizei este fenilalanina. Poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilketonurie (FCU).

##### *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.

##### *Sodiu*

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

##### *Sulfți*

Poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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 izoenzimei CYP3A4, 2C8 și 2C9 este necesară prudență în special la

copii, atunci când montelukastul este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimei CYP3A4, 2C8 și 2C9 cum sunt fenitoina, fenobarbitalul și rifampicina.

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

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP2C8. Cu toate acestea, datele obținute dintr-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase dintre montelukast și rosiglitazonă (un substrat test reprezentativ pentru medicamentele metabolizate în principal prin intermediul CYP2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă *in vivo* CYP2C8. Prin urmare, nu se anticipează ca montelukast să influențeze semnificativ metabolizarea medicamentelor care sunt metabolizate prin intermediul acestei izoenzime (de exemplu paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un substrat al CYP 2C8 și într-o proporție mai mică al 2C9 și 3A4. În studiul clinic privind interacțiunile medicamentoase, dintre montelukast și gemfibrozil (un inhibitor atât al CYP 2C8 cât și 2C9), gemfibrozilul crește concentrația sistemică a montelukastului de 4,4 ori. În mod normal nu se ajustează doza de montelukast la administrarea concomitentă cu gemfibrozil sau alți inhibitori puternici al CYP2C8, dar medicul trebuie să fie atent la un potențial crescut al reacțiilor adverse.

Bazat pe datele *in vitro*, nu sunt de așteptat interacțiunile medicamentoase cu inhibitori mai slabi ai CYP 2C8 (de ex. trimetoprim). Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic a CYP 3A4 nu duce la mărirea concentrației sistemice a montelukast.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

Datele limitate privind sarcinile expuse nu sugerează existența unei relații de cauzalitate între administrarea montelukast și apariția malformațiilor (de exemplu malformații ale membrilor) care au fost raportate rar după punerea pe piață la nivel mondial.

Montelukast Teva poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă se consideră că este absolut necesar.

##### Alăptarea

Studiile efectuate la șobolani au arătat faptul că montelukastul se excretă în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast se elimină în laptele uman.

Montelukast Teva poate fi utilizat la femeile care alăptează numai dacă se consideră că este absolut necesar.

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

Nu se anticipează ca montelukast să influențeze capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, la unele persoane s-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 10 mg la aproximativ 4000 pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste

- comprimate masticabile 5 mg la aproximativ 1750 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani
- comprimate masticabile 4 mg la 851 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și
- granule 4 mg la 175 de pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani.

Montelukast a fost evaluat într-un studiu clinic la pacienți cu astm bronșic intermitent după cum urmează:

- granule 4 mg și comprimate masticabile 4 mg la 1038 de pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

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

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>                | <b>Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata de 12 săptămâni; n=795)</b> | <b>Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata de 56 săptămâni; n=615)</b> | <b>Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata de 48 săptămâni; n=278)</b> | <b>Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu clinic cu durata 6 săptămâni; n=175)</b> |
|---|---|---|---|--|
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                          | cefalee   | cefalee   |   | hiperkinezie   |
| <b>Tuburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>          |   |   |   | astm bronșic   |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             | dureri abdominale   |   | dureri abdominale   | diaree   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           |   |   |   | dermatită eczematiformă, erupții cutanate tranzitorii  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |   |   | sete  |  |

Profilul de siguranță nu s-a modificat în studiile clinice care au inclus un număr limitat de pacienți, la care s-a administrat tratament de lungă durată, până la 2 ani la pacienți adulți și de până la 12 luni în cazul pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

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

Profilul de siguranță la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu s-a modificat în cazul tratamentului cu durata până la 3 luni.

Experiența de după punerea pe piață

Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt enumerate în tabelul de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în termeni specifici de reacție adversă prezentată. Categoriile de frecvență au fost estimate pe baza studiilor clinice relevante.

| Aparate, sisteme și organe                               | Termen de reacție adversă  | Categorie de frecvență* |
|--|--|-------------------------|
| Infecții și infestări                                    | infecție la nivelul căilor respiratorii superioare†  | Foarte frecvente        |
| Tulburări hematologice și limfatice                      | creșterea tendinței de sângerare   | Rare                    |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxia   | Mai puțin frecvente     |
|  | infiltrat eozinofilic hepatic  | Foarte rare             |
| Tulburări psihice  | tulburări de somn incluzând coșmaruri, insomnie, somnambulism, anxietate, agitație incluzând comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște și tremor**) | Mai puțin frecvente     |
|  | Tulburări de atenție, afectarea memoriei   | Rare                    |
|  | halucinații, comportament și ideeație suicidară (sinucidere), disfemie   | Foarte rare             |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | amețeli, somnolență, parestezie/hipoestezie, convulsie   | Mai puțin frecvente     |
| Tulburări cardiace                                       | palpitații   | Rare                    |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | epistaxis  | Mai puțin frecvente     |
|  | Sindromul Churg-Strauss (SCS) (vezi pct. 4.4)  | Foarte rare             |
| Tulburări gastro-intestinale                             | diaree‡, greață‡, vărsături‡   | Frecvente               |
|  | xerostomie, dispepsie  | Mai puțin frecvente     |
| Tulburări hepato-biliare                                 | valori crescute ale transaminazelor serice (ALT, AST)  | Frecvente               |
|  | hepatită (incluzând colestatică, 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 incluzând crampe musculare  | Mai puțin frecvente     |
| Tulburări genearle și la nivelul locului de administrare | febră‡   | Frecvente               |
|  | astenie/fatigabilitate, stare generală de rău, edem  | Mai puțin frecvente     |

\*Categorie de frecvență: Definită pentru fiecare termen de 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 ( $\geq 1/10,000$  și  $< 1/1000$ ), Foarte Rare ( $< 1/10,000$ ).

\*\*Frecvență: rare

† Aceste reacții adverse, raportate ca Foarte frecvente la pacienții la care s-a administrat montelukast, au fost raportate de asemenea ca Foarte frecvente la pacienții la care s-a administrat placebo în studiile clinice.

‡ Aceste reacții adverse, raportate ca Frecvente la pacienții la care s-a administrat montelukast, au fost raportate de asemenea ca Frecvente la pacienții la care s-a administrat placebo în studiile clinice.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu montelukast. În studiile clinice efectuate la pacienți cu astm bronșic cronic, montelukast a fost administrat în doze de până la 200 mg/zi la pacienți adulți timp de 22 săptămâni, în doze de până la 200 mg/zi, iar în cadrul studiilor de scurtă durată, a fost administrat timp de aproximativ o săptămână, în doze de până la 900 mg/zi, fără reacții adverse consecutive importante din punct de vedere clinic.

După punerea pe piață și în cadrul studiilor clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii și adolescenți cu doze de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Simptomele clinice și rezultatele analizelor 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. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al montelukastului și au inclus dureri abdominale, somnolență, sete, cefalee, vărsături și hiperactivitate psihomotorie.

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene, codul ATC: R03DC03.

Cisteinil-leucotrienele (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sunt eicosanoide inflamatorii puternice, eliberate din diverse celule, incluzând mastocite și eozinofile. Acești mediatori proastmatici importanți se leagă de receptorii cisteinil-leucotrienelor (CysLT) prezenți în căile respiratorii la om și determină efecte la nivelul căilor respiratorii incluzând bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus, permeabilitate vasculară și recrutarea eozinofilelor.

Montelukast este o substanță activă pe cale orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT<sub>1</sub>. În studii clinice, montelukast inhibă bronhoconstricția determinată de LTD<sub>4</sub> inhalată chiar la doze de 5 mg. 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 pe cea tardivă a bronhoconstricției produse de stimularea antigenică. Comparativ cu placebo, tratamentul cu montelukast la pacienți adulți

și copii și adolescenți a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un alt studiu clinic, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor de la nivelul căilor respiratorii (măsurat în spută) și din sângele periferic, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic. La pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukast a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic comparativ cu placebo, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

În studii clinice la adulți, montelukast 10 mg administrat o dată pe zi a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a VEMS matinal (modificare față de valoarea inițială 10,4% comparativ cu 2,7%), debitului expirator maxim (PEFR) măsurat 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%) comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorurilor simptomelor de astm bronșic din timpul zilei și al nopții raportate de către pacient a fost semnificativ superioară comparativ cu placebo.

Studii clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectului clinic al corticosteroizilor inhalatori (modificare % față de valoarea inițială a VEMS pentru beclometazona administrată inhalator în asociere cu 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, administrată cu ajutorul unui dispozitiv de tip spacer), montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, deși în timpul studiului cu durata de 12 săptămâni de studiu, beclometazona a prezentat un efect terapeutic mediu mai bun (modificare % față de valoarea inițială a VEMS 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% dintre pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a VEMS cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% dintre pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, controlat placebo, efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu tratament concomitent de control (corticosteroizi inhalator/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu inhalator/prin nebulizare). 60% dintre pacienți nu erau tratați cu niciun alt tratament de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomele din timpul zilei (incluzând tusea, wheezingul, dificultățile la respirație și limitarea activității) și simptomele din timpul nopții. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de beta-agoniști „la nevoie” și administrarea de corticosteroizi pentru situații de urgență în cazul agravării astmului bronșic, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au avut mai multe zile fără simptome de astm bronșic decât cei la care s-a administrat placebo. Efectul terapeutic a fost obținut după prima doză.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 luni, controlat placebo, efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic ușor și exacerbări episodice, administrarea montelukast 4 mg o dată pe zi a redus semnificativ ( $p \leq 0,001$ ) incidența anuală a episoadelor de exacerbare a astmului bronșic (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE față de 2,34 EE), [EE se definește ca  $\geq 3$  zile consecutive cu simptome în timpul zilei necesitând administrarea de beta-agoniști sau corticosteroizi (oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a incidenței anuale a EE a fost de 31,9%, cu un IÎ 95% de 16,9, 44,1.

Într-un studiu clinic cu durata 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 VEMS comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEFR 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 efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani cu astm bronșic ușor persistent, care a urmărit compararea eficacității montelukast cu cea a fluticazonei administrată inhalator, referitor la controlul astmului bronșic, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal, creșterea procentului de zile fără simptome de astm bronșic (RFDs = rescue-free days). După o perioadă medie de tratament de 12 luni, procentul de zile fără simptome de astm bronșic a crescut de la 61,6 la 84,0 în grupul tratat cu montelukast și de la 60,9 la 86,7 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a procentului de zile fără simptome de astm bronșic, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8 cu un Î 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică. De asemenea, atât montelukast cât și fluticazona au îmbunătățit controlul astmului bronșic în ceea ce privește parametrii secundari evaluați pe durata celor 12 luni de tratament:

- VEMS a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast și de la 1,85 l la 2,14 l în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a VEMS, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 l cu un Î 95% de -0,06, 0,02. Creșterea medie % față de valoarea inițială a VEMS a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența modificărilor % medii ale VEMS față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un Î 95% de -3,6, -0,7.
- Procentul de zile în care s-au utilizat beta-agoniști a scăzut de la 38,0 la 15,4 în grupul tratat cu montelukast și de la 38,5 la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat beta-agoniști, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un Î 95% de 0,9, 4,5.
- Procentul de pacienți cu o criză de astm bronșic (o criză de astm bronșic fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului bronșic care necesită tratament cu corticosteroizi administrați oral, o vizită neprogramată la cabinetul medicului, o vizită la camera de gardă sau spitalizare) a fost 32,2 în grupul tratat cu montelukast și 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; riscul relativ estimat (odds ratio) (Î 95%) fiind semnificativ: egal cu 1,38 (1,04, 1,84).
- Procentul de pacienți care au utilizat corticosteroid administrat sistemic (în principal pe cale orală) în timpul perioadei de studiu a fost 17,8% în grupul tratat cu montelukast și 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un Î 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (BIE) (scădere maximă a VEMS de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a VEMS măsurat înainte de efort 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată durata de 12 săptămâni a studiului. Reducerea BIE a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic cu durată scurtă efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a VEMS de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a VEMS măsurat înainte de efort 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 pacienții cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic, tratați concomitent cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie și/sau orală, tratamentul cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat îmbunătățirea semnificativă a controlului simptomelor astmului bronșic (8,55% modificare a VEMS față de valoarea inițială comparativ cu -1,74% și -27,78% scăderea cantității totale de beta-agoniști utilizați față de valoarea inițială comparativ cu 2,09%).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrare pe cale orală, montelukast este absorbit rapid. La adulți, 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 o masă 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.

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

După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani în condiții de repaus alimentar,  $C_{max}$  este atinsă la 2 ore după administrare.  $C_{max}$  este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a  $C_{min}$  este mai mică decât la adulții la care s-a administrat comprimatul de 10 mg.

#### Distribuție

Montelukastul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de peste 99%. Volumul de distribuție al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolani la care s-a administrat montelukast marcat radioactiv indică 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, concentrațiile plasmatică ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți, cât și la copii și adolescenți.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică implicarea izoenzimelor 3A4, 2A6 și 2C9 ale citocromului P450 în metabolizarea montelukastului. Rezultatele altor studii efectuate *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică faptul că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 ale citocromului P450 nu sunt inhibate de concentrațiile plasmatică terapeutice de montelukast. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

#### Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este 45 ml/min la adulții sănătoși. După administrarea orală a unei doze de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale colectate timp de 5 zile și <0,2% s-a regăsit în urină. Această constatare corelată cu estimarea biodisponibilității montelukastului după administrare orală, indică faptul că montelukastul și metaboliții săi se elimină aproape exclusiv 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 efectuat studii 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 (de 20 ori și de 60 ori mai mari comparativ cu doza recomandată la adult), a fost observată scăderea concentrației plasmatică 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 concentrațiilor plasmatică ale ALAT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, care au fost tranzitorii. La animale, semnele de toxicitate au fost creșterea secreției de salivă, simptome gastrointestinale, scaune moi și dezechilibre electrolitice. Acestea au apărut la doze care au determinat expuneri sistemică de 17 ori mai mari comparativ cu expunerea sistemică observată la administrarea de doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze începând cu 150 mg/kg și zi (care au determinat o expunere sistemică de 232 ori mai mare decât cea observată la doze clinice). În studiile efectuate la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă la expuneri sistemică mai mari de 24 ori decât expunerea sistemică observată la administrarea de doze clinice. Într-un studiu

privind efectele asupra fertilității la femelele de șobolan s-a observat o scădere ușoară a greutateii a puilor la doze de 200 mg/kg și zi (>69 ori decât expunerea sistemică clinică). În studiile efectuate la iepuri s-a observat o incidență mai mare a osificării incomplete comparativ cu animalele din lotul de control, la o expunere sistemică >24 ori decât expunerea sistemică observată la administrarea de doze clinice. Nu au fost observate malformații la șobolani. La animale s-a demonstrat că montelukastul traversează bariera placentară și se elimină în lapte.

Nu s-au înregistrat decese după administrarea orală de montelukast sodic, în doză unică de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m<sup>2</sup> la șoareci și 30000 mg/m<sup>2</sup> la șobolani), reprezentând doza maximă testată. Această doză este echivalentă cu de 25000 ori doza zilnică recomandată la un om adult (raportat la un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină PH 102  
Hidroxipropilceluloză ușor substituită  
Croscarmeloză sodică

Manitol  
Aspartam (E 951)  
Stearat de magneziu  
*Amestec pigmentat PB-24880:*  
Lactoză monohidrat  
Oxid roșu de fer (E 172)

*Aromă de cireșe Silarom:*  
Componente aromatizante  
Substanțe aromatizante asemănătoare celor naturale  
Substanțe aromatizante naturale  
Maltodextrină (din cartof)  
Gumă arabică (acacia) (E414)  
Triacetină (E1518)  
Etilmaltol  
Maltol  
α-Tocoferol (E307)

### **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 și umiditate.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al:

Mărimi de ambalaj: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 comprimate masticabile.

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**

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8419/2015/01-09

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoire Autorizație - Noiembrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2021