

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Montelukast Teva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 128,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, de culoare bej, marcate cu "93" pe una dintre fețe și cu "7426" pe cealaltă față a comprimatului, cu diametrul de aproximativ 8,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Montelukast Teva este indicat în tratamentul astmului bronșic, ca terapie adjuvantă la pacienți cu vârsta ≥ 15 ani cu astm bronșic persistent ușor până la moderat, insuficient controlat de tratamentul cu corticosteroizi administrați inhalator și la care beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune administrați „la nevoie” asigură un control insuficient al astmului bronșic.

La acei pacienți cu astm bronșic cu vârsta ≥ 15 ani, la care montelukast este indicat pentru tratamentul astmului bronșic, Montelukast Teva poate să determine, de asemenea, ameliorarea simptomatică a rinitei alergice sezoniere.

Montelukast Teva este, de asemenea, indicat pentru profilaxia astmului bronșic la pacienții cu vârsta de 15 ani și peste, a cărui componentă predominantă este bronhospasmul indus de efortul fizic.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid.

Doza

Doza pentru pacienții cu vârsta ≥ 15 ani cu astm bronșic sau cu astm bronșic și rinită alergică sezonieră concomitentă, este de un comprimat de 10 mg pe zi, administrat seara.

Recomandări generale

Efectul terapeutic al montelukast asupra parametrilor de evaluare a astmului bronșic apare după o zi. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu montelukast chiar dacă astmul bronșic este

controlat, ca și în timpul perioadelor de agravare a astmului bronșic. Montelukast Teva nu trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente care conțin aceeași substanță activă, montelukast.

Montelukast Teva poate fi administrat cu sau fără alimente.

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

Tratamentul cu montelukast în raport cu alte medicamente antiastmatice

Montelukast poate fi adăugat la schema terapeutică preexistentă.

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

Copii și adolescenți

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 14 ani, pot fi disponibile alte forme farmaceutice și concentrații de montelukast.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 4 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Sunt disponibile granule orale de 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 copiii foarte mici (6 luni- 2 ani) trebuie stabilit de un pediatru sau pneumolog.

Pacienții trebuie atenționați să nu utilizeze niciodată montelukast administrat oral pentru tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicamentele pentru situații de urgență adecvate pentru tratamentul crizelor. În cazul apariției unei crize de astm bronșic trebuie utilizat un beta-agonist cu durată scurtă de acțiune administrat inhalator. 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 corticosteroizi administrați inhalator sau oral.

Nu există date care să demonstreze faptul că doza de corticosteroizi administrați oral poate fi scăzută în cazul în care montelukastul 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 frecvent tratată cu corticosteroizi administrați sistemic. Aceste cazuri au fost asociate uneori cu scăderea dozei 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 pulmonare, apariția complicațiilor cardiace și/sau a neuropatiei. Pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie reexaminați, iar tratamentul evaluat.

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.

Tratamentul cu montelukast nu influențează necesitatea ca pacienții cu astm bronșic declanșat de acid acetilsalicilic să evite administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor antiinflamatoare nesteroidiene.

Exipienți

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de total 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) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

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 pe calea CYP3A4, 2C8 și 2C9 este necesară prudență, în special la copii, în cazul în care montelukastul este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimei CYP3A4, 2C8 și 2C9 cum sunt fenitoina, fenobarbitalul și rifampicina.

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

Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că montelukastul este un inhibitor puternic al CYP2C8. Totuși, datele obținute dintr-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase în care s-a administrat montelukast și rosiglitazonă (un substrat test reprezentativ pentru medicamentele metabolizate în principal pe calea CYP2C8) au demonstrat faptul că montelukastul nu inhibă CYP2C8 *in vivo*. Ca urmare, nu se anticipează ca montelukastul să influențeze în mod considerabil metabolizarea medicamentelor metabolizate pe calea 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 studiu 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 interacțiuni medicamentoase cu inhibitori mai slabi ai CYP 2C8 (de ex. trimetoprim). Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP 3A4 nu duce la mărirea concentrației sistemice a montelukast.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte nocive asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare/fetale.

Datele limitate privind sarcinile expuse nu sugerează existența unei legături cauzale între montelukast și malformații (adică malformații ale membrilor) care au fost raportate rar în experiența mondială după punerea pe piață a medicamentului.

Montelukast poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă tratamentul este considerat esențial.

Alăptarea

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

Montelukast poate fi utilizat în timpul alăptării numai dacă tratamentul este considerat esențial.

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

Nu se anticipează ca montelukast să influențeze capacitatea pacientului 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 cadrul studiilor clinice la pacienți cu astm bronșic persistent după cum urmează:

- comprimate filmate 10 mg la aproximativ 4000 de pacienți adulți și adolescenți, cu vârsta de 15 ani și peste, cu astm bronșic
- comprimatele filmate 10 mg la aproximativ 400 de pacienți adulți și adolescenți, cu vârsta de 15 ani și peste, cu astm bronșic și rinită alergică sezonieră,
- comprimatele masticabile 5 mg la aproximativ 1750 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, cu astm bronșic.
- comprimatele masticabile 4 mg la 851 de pacienți copii, cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.
- 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 și comprimate masticabile 4 mg la 1038 de pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

Următoarele reacții adverse legate de medicament au fost raportate frecvent ($> 1/100$ și $< 1/10$) în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu astm bronșic tratați cu montelukast și cu o incidență mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata de 12 săptămâni; n=795)	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)	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)	Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu clinic cu durata de 6 săptămâni; n=175)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Cefalee		hiperkinezie
Tuburări respiratorii, toracice și mediastinale				astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale		Dureri abdominale	diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				dermatită eczematiformă, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Sete	

În cadrul studiilor clinice efectuate la un număr limitat de pacienți, tratamentul de lungă durată, de până la 2 ani în cazul pacienților adulți și de până la 12 luni în cazul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, profilul de siguranță nu s-a modificat.

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

Profilul de siguranță la pacienții 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 anafilaxie	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, agitație și tremor**)	Mai puțin frecvente
	tulburări de atenție, afectare a 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
<p>*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 ($< 1/10,000$).</p> <p>**Frecvență: rară</p> <p>‡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.</p> <p>‡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.</p>		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice referitoare la tratamentul supradozajului cu montelukast. În cadrul studiilor 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 de săptămâni, iar în cadrul studiilor de scurtă durată, montelukastul a fost administrat în doze de până la 900 mg/zi timp de aproximativ o săptămână, fără reacții adverse consecutive cu importanță clinică.

În experiența de după punerea pe piață a medicamentului și în cadrul studiilor clinice efectuate cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu doze de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 de luni). Simptomele clinice observate și rezultatele investigațiilor de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță la copii și adolescenți și pacienți adulți. În majoritatea cazurilor de supradozaj raportate nu au existat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse raportate care au apărut au fost în concordanță cu profilul de siguranță pentru montelukast 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: alte medicamente sistemice pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, antagoniști ai receptorilor pentru leukotriene, codul ATC: R03DC03.

Cisteinil-leukotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoizi inflamatori puternici eliberați din diverse celule, incluzând mastocite și eozinofile. Acești mediatori proastmatici importanți se leagă de receptorii cisteinil-leukotrienelor (CysLT). Receptorii CysLT de tip 1 (CysLT₁) sunt prezenți la om la nivelul căilor respiratorii (incluzând celulele musculare netede și macrofagele de la nivelul căilor respiratorii) și în alte celule proinflamatoare (incluzând eozinofile sau anumite celule stem mieloide). CysLT au fost corelați cu fiziopatologia astmului bronșic și rinitei alergice. În astmul bronșic, efectele mediate de leukotriene includ bronhospasm, secreție mucoasă, permeabilitate vasculară și recrutarea eozinofilelor.

În rinita alergică sezonieră cisteinil-leukotrienele sunt eliberate la nivelul mucoasei nazale după expunerea la alergen, atât în timpul fazei precoce, cât și în faza tardivă a reacției și sunt asociate cu simptome ale rinitei alergice. S-a demonstrat că provocarea intranasală cu CysLT crește rezistența căilor respiratorii intranasale și simptomele de obstrucție nazală.

Montelukast este o substanță activă cu administrare orală care prezintă selectivitate crescută pentru receptorul CysLT₁ de care se leagă cu afinitate crescută.

În cadrul studiilor clinice montelukast inhibă bronhoconstricția determinată de LTD₄ inhalată chiar la doze de 5 mg. Bronhodilatația a fost observată la două ore după administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de administrarea unui beta-agonist a fost aditiv celui determinat de montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce cât și pe cea tardivă a bronhoconstricției cauzate de expunerea la antigen. Comparativ cu placebo, montelukast, a scăzut

numărul de eozinofile din sângele periferic la copii și adolescenți și pacienți adulți. Într-un alt studiu clinic, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul de eozinofile de la nivelul căilor respiratorii (măsurat în spută) și în sângele periferic, îmbunătățind astfel controlul simptomelor astmului bronșic.

În studiile efectuate la adulți, administrarea montelukastului în doze zilnice de 10 mg o dată pe zi a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a VEMS matinal (modificare față de valoarea inițială, 10,4% față de 2,7%), a debitului expirator maximal (PEFR) măsurat înainte de prânz (AM) (modificare față de valoarea inițială, 24,5 l/min față de 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de beta-agoniști (modificare față de valoarea inițială, -26,1% față de -4,6%) comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorurilor simptomelor de astm bronșic din timpul zilei și nopții, raportate de către pacienți, a fost semnificativ superioară, comparativ cu placebo.

Studiile efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea un efect clinic aditiv efectului corticosteroizilor inhalatori (modificare % față de valoarea inițială pentru beclometazonă inhalatorie în asociere cu montelukast, comparativ cu beclometazonă a VEMS: 5,43% față de 1,04%; utilizarea de beta-agonist: -8,70% față de 2,64%). Comparativ cu beclometazona administrată inhalator (200 micrograme de 2 ori pe zi, administrată cu ajutorul unui dispozitiv de tip spacer), montelukastul a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, deși în cursul studiului cu durata de 12 săptămâni beclometazona a determinat un efect general al tratamentului superior (modificare procentuală față de valoarea inițială pentru montelukast comparativ cu beclometazona pentru VEMS: 7,49% față de 13,3%; utilizarea de beta-agonist: -28,28% față de -43,89%). Totuși, comparativ cu beclometazona, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar (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).

A fost efectuat un studiu clinic pentru a evalua efectul montelukastului în tratamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 15 ani cu astm bronșic și rinită alergică sezonieră concomitentă. În cadrul acestui studiu, administrarea montelukast 10 mg comprimate o dată pe zi a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului simptomelor zilnice de rinită, comparativ cu placebo. Scorul simptomelor zilnice de rinită reprezintă valoarea medie între scorul simptomelor de la nivel nazal din cursul zilei (media scorurilor congestiei nazale, rinoreei, strănutului, mâncărimei la nivelul nasului) și scorul simptomelor de la nivel nazal din cursul nopții (media scorurilor congestiei nazale după trezire, dificultăți la adormire, număr de treziri în cursul nopții). Evaluările globale efectuate de pacienți și de către medic ale rinitei alergice în ansamblu au fost îmbunătățite semnificativ comparativ cu placebo. Evaluarea eficacității în astmul bronșic nu a constituit un criteriu principal de evaluare al acestui studiu clinic.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 8 săptămâni efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, administrarea montelukast 5 mg o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ funcția respiratorie comparativ cu placebo (VEMS 8,71% față de 4,16%, modificare față de valoarea inițială; debitul expirator maximal măsurat AM: 27,9 l/min față de 17,8 l/min, modificare față de valoarea inițială) și scăderea utilizării beta-agoniștilor „la nevoie” (-11,7% față de +8,2%, modificare față de valoarea inițială).

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 12 săptămâni efectuat la adulți a fost demonstrată scăderea semnificativă a bronhospasmului indus de efortul fizic (BIE) (scăderea maximă a VEMS de 22,33% în cazul montelukast, comparativ cu 32,40% în cazul placebo; timpul până la recuperarea în limita de 5% din VEMS măsurat înainte de efort a fost de 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată durata de 12 săptămâni a studiului. Scăderea BIE a fost, de asemenea, demonstrată în cadrul unui studiu clinic cu durată scurtă, efectuat la copii și adolescenți (scăderea maximă a VEMS 18,27% față de 26,11%; timpul până la recuperarea în limita de 5% din VEMS măsurat înainte de efort 17,76 min față de 27,98 min). În ambele studii clinice efectul a fost demonstrat la sfârșitul intervalului, în cadrul unei scheme de administrare cu doză unică.

La pacienții cu astm bronșic declanșat de acid acetilsalicilic cărora li se administrează concomitent tratament cu corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală, tratamentul cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat îmbunătățirea semnificativă a controlului simptomelor astmului bronșic (modificare medie față de valoarea inițială a VEMS de 8,55% față de -1,74% și reducerea cantității totale de β -agoniști utilizați – modificare față de valoarea inițială de -27,78% comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Montelukastul este rapid absorbit după administrare orală. Pentru comprimatele filmate de 10 mg, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrarea în condiții de repaus alimentar la adulți. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este de 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C_{max} nu sunt influențate de o masă standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în cadrul studiilor clinice în care comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat independent de orarul meselor.

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

Distribuție

Montelukast se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice. Volumul de distribuție la starea de echilibru este în medie de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolani cărora li s-a administrat montelukast marcat radioactiv indică o trecere minimă prin bariera hemato-encefalică. În plus, concentrațiile de substanță marcată radioactiv la 24 de ore după administrarea dozei au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Metabolizare

Montelukastul este metabolizat în proporție crescută. În cadrul studiilor clinice în care s-au administrat doze terapeutice, concentrațiile plasmatice ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți, cât și la copii și adolescenți.

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

Excreție

Clearance-ul plasmatic al montelukastului este în medie de 45 ml/min la adulți sănătoși. După administrarea unei doze orale de montelukast marcat radioactiv, 86% din substanța marcată radioactiv a fost recuperată în materiile fecale colectate timp de 5 zile, iar < 0,2% a fost recuperată în urină. Această constatare, corelată cu estimarea biodisponibilității montelukastului după administrare orală, indică faptul că montelukastul și metaboliții săi sunt excretați aproape exclusiv prin bilă.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici și la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se anticipează ca la pacienții cu insuficiență renală să fie necesară ajustarea dozei. Nu există date referitoare la profilul farmacocinetic al montelukastului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9).

În cazul administrării unor doze mari de montelukast (de 20 și de 60 de ori mai mari decât doza recomandată la adult) a fost observată scăderea concentrației plasmatice de teofilină. Acest efect nu a fost observat în cazul administrării dozelor recomandate, de 10 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări ușoare ale valorilor concentrațiilor serice ale ALT, glucozei, fosforului și trigliceridelor care au fost tranzitorii. Semnele de toxicitate la animale au fost: secreție salivară crescută, simptome gastro-intestinale, scaune moi și dezechilibre electrolitice. Acestea au apărut la doze care au determinat expuneri sistemice de 17 ori mai mari decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze începând cu 150 mg/kg și zi (care au determinat o expunere de 232 de ori mai mare decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice).

În cadrul studiilor efectuate la animale, montelukastul nu a influențat potențialul fertil sau performanța reproductivă la expuneri sistemice de 24 de ori mai mari decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice. În studiile privind fertilitatea efectuate la femele de șobolan a fost observată scăderea ușoară a greutateii puilor la doze de 200 mg/kg și zi (care au determinat o expunere de 69 de ori mai mare decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice). În studiile efectuate la iepuri a fost observată o incidență crescută a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la expuneri sistemice de 24 de ori mai mari decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice. La șobolani nu au fost observate malformații. La animale, s-a demonstrat că montelukastul traversează bariera placentară și este excretat în lapte.

Niciun deces nu a survenit după administrarea pe cale orală a unei doze unice de montelukast sodic de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m² la șoareci și 30000 mg/m² la șobolani), doza maximă testată. Această doză a fost echivalentă cu o doză de 25000 de ori mai mare decât doza zilnică recomandată la un om adult (raportat la un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

S-a demonstrat că montelukastul nu este fototoxic la șoareci pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile la doze de până la 500 mg/kg și zi (de aproximativ 200 de ori mai mari față de expunerea sistemică).

În cadrul testelor *in vitro* și *in vivo* montelukastul nu a determinat nici efecte mutagene, nici carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lauril sulfat de sodiu
Hidroxiopropilceluloză
Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Amidon glicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu

Film

Hidroxiopropilceluloză
Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al
Cutii cu 7, 28, 30, 56, 60, 98, 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină și umiditate.
Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările legale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8421/2015/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire Autorizație - Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2021