

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Culento, 4 mg granule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține montelukast 4 mg sub formă de montelukast sodic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere granulară omogenă de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice:

Culento este indicat pentru tratamentul astmului bronșic, ca terapie suplimentară la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni 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, Culento poate fi utilizat ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent ușor care nu au avut recent crize de astm bronșic care să necesite administrarea de corticosteroizi pe cale orală, și care nu sunt capabili să utilizeze corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.2).

Culento este, de asemenea, indicat pentru profilaxia astmului bronșic la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, la care componenta predominantă este bronhoconstricția indusă de efort fizic.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament se administrează la copil sub supravegherea unui adult. Doza pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este de 1 plic a 4 mg sub formă de granule administrată zilnic, seara. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă. Datele privind eficacitatea obținute din studiile clinice la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani cu astm bronșic persistent sunt limitate. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni în ceea ce privește răspunsul la tratamentul cu Culento. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă absența răspunsului. Culento nu se recomandă la pacienții cu vârsta sub 6 luni.

Mod de administrare

Culento poate fi administrat fie direct în cavitatea bucală, fie amestecat cu o lingură de alimente ușoare reci sau la temperatura camerei (de exemplu suc de mere, înghețată, morcovi și orez). Plicul nu trebuie deschis decât în momentul când urmează a fi utilizat. După deschiderea plicului, întreaga cantitate de granule trebuie administrată imediat (în decurs de 15 minute). Dacă sunt amestecate cu alimente, granulele nu trebuie păstrate pentru administrări ulterioare. Culento nu este destinat pentru a fi dizolvat în lichide. Prin urmare, lichidele pot fi consumate după administrare. Culento poate fi administrat fără legătură cu momentul ingestiei de alimente.

Recomandări generale

Efectul terapeutic al Culento asupra parametrilor de evaluare a astmului bronșic apare după o zi. Pacienții sunt sfătuiți să continue tratamentul cu Culento chiar dacă astmul bronșic este controlat, precum și în timpul perioadelor de agravare a astmului bronșic.

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

Administrarea Culento ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronșic persistent ușor

Nu se recomandă administrarea Culento în monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. Administrarea montelukast ca terapie alternativă la tratamentul cu doze mici de corticosteroizi inhalatori la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent ușor trebuie avută în vedere numai la pacienții care nu au avut recent crize de astm bronșic grave care au necesitat administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care nu sunt capabili să utilizeze corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent ușor este definit prin simptome de astm bronșic care apar mai frecvent de o dată pe săptămână dar mai puțin de o dată pe zi, cu simptome nocturne care apar mai frecvent de două ori pe lună, dar mai puțin de o dată pe săptămână, și funcție respiratorie normală între episoade. Dacă prin continuarea tratamentului nu este obținut un control acceptabil al astmului bronșic (de regulă după o lună de tratament), trebuie analizată necesitatea administrării concomitente sau schimbarea tratamentului, în mod treptat, cu un alt antiinflamator. Pacienții trebuie evaluați periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

Tratamentul cu Culento pentru profilaxia astmului bronșic la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani la care componenta predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani bronhoconstricția indusă de efort fizic poate fi principalul simptom al astmului bronșic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. Dacă nu este obținut un răspuns terapeutic acceptabil, trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a unui alt medicament sau un tratament alternativ.

Tratamentul cu Culento în relație cu alte tratamente ale astmului bronșic

În situațiile în care Culento este utilizat ca tratament adăugător la terapia cu corticosteroizi inhalatori, tratamentul cu Culento nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.4).

Pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg.

Copii și adolescenți

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

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani este disponibilă forma farmaceutică alternativă de comprimate masticabile de 4 mg.

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

Diagnosticul de astm bronșic persistent la copiii cu vârste foarte mici (6 luni – 2 ani) trebuie stabilit de un medic 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 acest scop. 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 să înlocuiască brusc corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze faptul că doza de corticosteroizi administrați oral 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 frecvent tratată cu corticosteroizi administrați sistemic. În general, dar nu întotdeauna, aceste cazuri au fost asociate cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral. Posibilitatea ca receptorii pentru leucotriene să fie asociați cu apariția sindromului Churg-Strauss nu poate fi exclusă, dar nici confirmată. Medicii trebuie să fie atenți la apariția eozinofiliei, erupției vasculitice, agravării simptomelor respiratorii, apariția complicațiilor cardiace și/sau a neuropatiei. Pacienții care dezvoltă astfel de simptome trebuie să fie reexaminați, iar tratamentul reevaluat.

Tratamentul cu montelukast nu modifică nevoia pacientului cu astm sensibil la acid acetilsalicilic de a evita administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor medicamente care aparțin clasei de anti-inflamatoare nesteroidiene.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat în asociere cu alte medicamente utilizate frecvent în profilaxia și tratamentul astmului bronșic cronic. În cadrul studiilor privind interacțiunile medicamentoase, administrarea montelukastului în doze clinice recomandate nu a determinat efecte clinice importante 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 concomitent fenobarbital. Deoarece montelukastul este metabolizat pe calea izoenzimelor CYP3A4, 2C8 și 2C9 este necesară prudență în special la copii atunci când montelukastul este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimelor CYP3A4, 2C8 și 2C9 cum sunt fenitoina, fenobarbitalul și rifampicina.

Studiile *in vitro* au arătat 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 pe calea CYP2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă CYP2C8 *in vivo*.

Prin 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 arătat că montelukast este un substrat al CYP2C8, și în mai mică măsură, al 2C9 și 3A4. Într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase care a implicat montelukast și gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8 și 2C9), gemfibrozilul a crescut expunerea sistemică a montelukastului de 4,4 ori. Nu este necesară ajustarea de rutină a dozei de montelukast după administrarea concomitentă de gemfibrozil sau alți inhibitori puternici ai CYP2C8, dar medicul trebuie să cunoască faptul că există posibilitatea creșterii reacțiilor adverse.

Pe baza datelor *in vitro*, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic cu inhibitori mai puțin puternici ai CYP2C8 (de exemplu, trimetoprim). Administrarea concomitentă a montelukastului cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, nu a determinat o creștere semnificativă a expunerii sistemice a montelukastului.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea în timpul sarcinii

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

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

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

Utilizarea în timpul alăptării

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

Culento 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 studii clinice la pacienții cu astm bronșic persistent după cum urmează:

- 10 mg comprimate filmate la aproximativ 4000 pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste
- 5 mg comprimate masticabile la aproximativ 1750 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani
- 4 mg comprimate masticabile la 851 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și
- 4 mg granule la 175 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani.

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

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

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

Aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (două studii cu durata de 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu cu durata de 8 săptămâni; n=201) (două studii cu durata de 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu cu durata de 12 săptămâni; n=461) (un studiu cu durata de 48 săptămâni; n=278)	Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu cu durata de 6 săptămâni; n=175)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee		hiperkinezie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală		durere abdominală	diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				dermatită eczematiformă, erupție cutanată tranzitorie
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 pacienților copii și adolescenți 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 timp de cel puțin 3 luni, 338 copii timp de 6 luni sau mai mult, și 534 copii timp de 12 luni sau mai mult. Nici la acești pacienți profilul de siguranță nu s-a modificat în timpul tratamentului de lungă durată. Profilul de siguranță la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu s-a modificat în cazul tratamentului cu durată 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 privind reacția adversă	Categoriile de frecvență*
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Tendință crescută la sângerare	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie	Mai puțin frecvente
	Infiltrat eozinofilic hepatic	Foarte rare

Tulburări psihice	Vise anormale, incluzând coșmaruri, insomnie, somnambulism, anxietate, agitație incluzând comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște, tremor†)	Mai puțin frecvente
	Tulburări de atenție, tulburări de memorie	Rare
	Halucinații, dezorientare, idiație suicidară și comportament suicidar (tendință de sinucidere)	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, somnolență, parestezii/hipoestezie, convulsii	Mai puțin frecvente
	Palpitații	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis Sindrom Churg-Strauss (SCS) (vezi pct. 4.4),	Mai puțin frecvente
	Eozinofilie pulmonară	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree§§, greață§§, vărsături§§ Xerostomie, dispepsie	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale valorilor serice (ALAT, ASAT)	Frecvente
	Hepatită (incluzând forma colestatică, hepatocelulară și leziuni hepatice de tip mixt)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate§§	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 generale și la nivelul locului de administrare	Febră §§	Frecvente
	Astenie/fatigabilitate, stare generală de rău, edem	Mai puțin frecvente

*Categorii de frecvență: definită pentru fiecare termen privind reacția adversă în funcție de incidența raportată în baza de date din studiile clinice: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$)

§Această reacție adversă, raportată ca fiind foarte frecventă la pacienții cărora li s-a administrat montelukast, a fost de asemenea raportată ca fiind foarte frecventă la pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul studiilor clinice.

§§Această reacție adversă, raportată ca fiind frecventă la pacienții cărora li s-a administrat montelukast, a fost de asemenea raportată ca fiind frecventă la pacienții cărora li s-a administrat

placebo în cadrul studiilor clinice.

† Categoria de frecvență: Rare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9. Supradozaj

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 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.

Au fost raportate cazuri de supradozaj acut în experiența de după punerea pe piață și în cadrul studiilor clinice efectuate cu montelukast. 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 luni). Rezultatele investigațiilor de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță la copii, adolescenți și pacienții adulți. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu au existat reacții adverse.

Simptome

Cele mai frecvente reacții adverse au fost în concordanță cu profilul de siguranță al montelukastului și au inclus dureri abdominale, somnolență, sete, dureri de cap, vărsături și hiperactivitate psihomotorie.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietățile farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

Cisteinil-leucotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoizi inflamatori puternici eliberați din diverse celule incluzând mastocite și eozinofile. Acești mediatori proastmatici importanți se leagă de receptorii cisteinil-leucotrienelor (CysLT) prezenți la om la nivelul căilor respiratorii și determină efecte respiratorii incluzând bronhoconstricție, secreție mucoasă, permeabilitate vasculară și recrutarea eozinofilelor.

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 2 ore după administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de administrarea unui β-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. Montelukast, comparativ cu placebo, a scăzut numărul de eozinofile din sângele periferic la copii și adolescenți și pacienții adulți. Într-un alt studiu clinic, tratamentul cu montelukast a scăzut

semnificativ numărul de eozinofile de la nivelul căilor respiratorii (măsurat în spută). La adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukastul, comparativ cu placebo, a scăzut numărul de eozinofile 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 (a.m.) (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), montelukast 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 % 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%). Cu toate acestea, 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)

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 8 săptămâni efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse 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 luni, efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani cu astm bronșic ușor persistent, care a urmărit compararea eficacității montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator, referitor la controlul astmului, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, 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 ÎÎ 95% cuprins între - 4,7 și -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică. De asemenea, după perioada de tratament de 12 luni, atât montelukastul cât și fluticazona au îmbunătățit controlul astmului bronșic din punct de vedere al parametrilor secundari evaluați:

- FEV1a 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 FEV1, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 l cu un ÎÎ 95% cuprins între -0,06 și 0,02. Creșterea medie, exprimată procentual %, față de valoarea inițială a FEV1 a fost de 0,6 % în grupul tratat cu

montelukast și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența dintre modificările medii ale FEV1, exprimate procentual %, față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă, -2,2% cu un ÎI 95% cuprins între -3,6 și -0,7.

- Procentul de zile în care s-au utilizat medicamente beta-agoniste 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 medicamente beta-agoniste, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un ÎI 95% cuprins între 0,9 și 4,5.

- Procentul de pacienți cu o criză astmatică (o criză astmatică 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 (ÎI 95%) fiind egal cu 1,38 (1,04, 1,84).

- Procentul de pacienți care au utilizat corticosteroizi administrați sistemic (în principal pe cale orală) în timpul perioadei din 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 ÎI 95% cuprins între 2,9 și 11,7.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 12 săptămâni controlat placebo, efectuat la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani, administrarea montelukast 4 mg o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control a astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu terapie asociată de control (corticosteroizi administrați inhalator/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu administrat inhalator/prin nebulizare). 60% dintre pacienți nu erau tratați cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomatologia din timpul zilei (incluzând tusea, wheezing-ul, tulburările de respirație și limitarea activității) și din timpul nopții. De asemenea, montelukast a redus utilizarea beta-agoniștilor administrați „la nevoie” și corticosteroizilor utilizați ca medicament pentru situații de urgență, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm bronșic, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Efectul terapeutic a apărut după administrarea primei doze.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 12 luni, placebo controlat, efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic ușor și exacerbări episodice, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a scăzut semnificativ ($p \leq 0,001$) incidența anuală a episoadelor de exacerbare astmatică (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE comparativ cu 2,34 EE), [EE definite ca ≥ 3 zile consecutiv cu simptomatologie în timpul zilei, necesitând administrarea de medicamente beta-agoniste sau corticosteroizi (pe cale orală sau inhalatorie) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Scăderea procentuală a incidenței anuale a EE a fost de 31,9%, cu un ÎI 95% cuprins între 16,9 și 44,1.

Într-un studiu clinic controlat placebo efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani care au avut astm bronșic intermitent dar nu au avut astm bronșic persistent, tratamentul cu montelukast a fost administrat timp de 12 luni, fie în priză unică zilnică de 4 mg, fie în serii de cicluri de 12 zile care au fost inițiate când a început un episod de simptome intermitente. Nu s-a observat o diferență semnificativă între pacienții tratați cu montelukast 4 mg și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește numărul episoadelor de astm bronșic culminând într-o criză de astm bronșic, definită ca un episod astmatic care necesită utilizarea resurselor medicale cum ar fi o vizită medicală neprogramată la cabinetul medicului, camera de urgență sau spital, sau tratament cu corticosteroizi pe cale orală, intravenoasă sau intramusculară.

Eficacitatea montelukast la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani este susținută prin extrapolarea eficacității demonstrate la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu astm bronșic și se bazează pe datele de farmacocinetică similare, precum și pe baza presupunerii că evoluția bolii, patofiziologiei și efectul medicamentului sunt similare la aceste grupe de pacienți.

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 cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani (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 beta-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 plasmatiche 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. După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la copii cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani, în condiții de repaus alimentar, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare. Valoarea medie a C_{max} este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a C_{min} este mai mică, comparativ cu adulții cărora li se administrează comprimatul de 10 mg. Forma farmaceutică de 4 mg granule este bioechivalentă cu cea de 4 mg comprimate masticabile atunci când sunt administrate la adult în condiții de repaus alimentar. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani C_{max} este atinsă la 2 ore de la administrarea formei de 4 mg granule. C_{max} este de aproape 2 ori mare decât la adulții la care se administrează un comprimat de 10 mg. Administrarea formei farmaceutice de granule concomitent cu suc de mere sau o masă standard cu un conținut bogat în grăsimi nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii montelukastului așa cum se observă din ASC (1225,7 comparativ cu 1223,1 ng•oră/ml cu și, respectiv fără suc de mere și 1191,8 comparativ cu 1148,5 ng•oră/ml cu și, respectiv în absența unei mese standard bogată în grăsimi).

Distribuție

Montelukast se leagă în proporție de peste 99% de proteinele plasmatiche. 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 ore după administrarea dozei au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Biotransformare

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

Citocromul P450 2C8 este enzima principală în metabolizarea montelukastului. Suplimentar, CYP3A4 și 2C9 pot avea o contribuție minoră, deși itraconazolul, un inhibitor al CYP3A4, nu modifică variabilele farmacocinetice ale montelukastului la voluntarii sănătoși care au primit 10 mg montelukast zilnic.

Pe baza rezultatelor studiilor efectuate in vitro pe microsomi hepatici umani indică faptul că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, sau 2D6 ale citocromului P450 nu sunt inhibitate de concentrațiile plasmatice terapeutice de montelukast. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukast este minimă.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic al montelukastului este în medie de 45 ml/min la adulții 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 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 10mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate efectuate la animale, au fost observate modificări ușoare ale valorilor concentrațiilor 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 pe zi (care au determinat o expunere de 232 ori mai mare decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice). În studiile efectuate la animale, montelukastul nu a influențat potențialul fertil sau performanța reproductivă la expuneri sistemice de 24 ori mai mari decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice. În studiile privind fertilitatea efectuate la femele de șobolani a fost observată scăderea ușoară a greutateii puilor la doze de 200 mg/kg și zi (care au determinat o expunere de 69 ori mai mare decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice). În cadrul studiilor efectuate la iepuri a fost observată o incidență crescută a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la expuneri sistemice de 24 ori mai mari decât expunerea sistemică observată în cazul administrării de doze terapeutice.

Nu au fost observate malformații la șobolani. La animale s-a demonstrat că montelukastul traversează bariera placentară și se excretă 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 25000 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 ori mai mari față de expunerea sistemică).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Hidroxypropilceluloză

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în loc uscat, ferit de lumină la temperatura sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Granule pentru administrare orală în plicuri câte 0,5g din LDPE/Alu/LDPE. Câte 28 plicuri plasate în cutie de carton împreună cu prospectul pentru pacient.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

World Medicine Ilac San.ve Tic.A.Ş., Turcia

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad, No.50, Guneşli, Bağcılar, Istanbul

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

25010

9. DATA AUTORIZĂRII

29.10.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>