

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Singulair 4 mg granule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un plic cu granule conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule.

Masă solidă omogenă de culoare albă, cu aspect granular, grunjos, cu curgere liberă, fără particule străine prezente.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Singulair este indicat în tratamentul astmului bronșic, ca terapie asociată, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, cu astm bronșic persistent de intensitate ușoară până la moderată, care nu sunt controlați terapeutic în mod corespunzător cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie și la care administrarea „la nevoie” a beta-agoniștilor cu acțiune de scurtă durată nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic.

De asemenea, Singulair poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă la corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie în doze mici, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent de intensitate ușoară, care nu au prezentat în antecedentele recente crize grave de astm bronșic care să necesite administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitate de utilizare a corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament trebuie administrat la copil sub supravegherea unui adult. Doza zilnică recomandată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este de 1 plic cu granule a 4 mg, administrat seara. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă. Datele de

eficacitate din studii clinice efectuate la pacienți copii cu astm bronșic persistent, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, sunt limitate. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni pentru răspunsul la tratamentul cu montelukast. Tratamentul trebuie întrerupt dacă este observată lipsa răspunsului. Forma farmaceutică Singulair 4 mg granule nu este recomandată la copii cu vârsta mai mică de 6 luni.

Administrarea de Singulair granule:

Singulair granule poate fi administrat fie direct în cavitatea bucală, fie amestecat cu o lingură de mâncare cu consistență moale, rece sau la temperatura camerei (de exemplu piure de mere, înghețată, morcovi și orez). Plicul nu trebuie deschis decât înainte de administrare. După deschiderea plicului, întreaga doză de Singulair granule trebuie administrată imediat (în interval de 15 minute). Dacă se amestecă în mâncare, Singulair granule nu trebuie păstrat pentru a fi folosit la o dată ulterioară. Singulair granule nu este destinat dizolvării în lichide în vederea administrării. Cu toate acestea, după administrare pot fi consumate lichide. Singulair granule poate fi administrat indiferent de momentul ingestiei de alimente.

Recomandări generale

Efectul terapeutic al Singulair asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare din prima zi de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu Singulair, atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în perioadele de exacerbare.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Doza este aceeași pentru pacienții de sex masculin și cei de sex feminin.

Singulair ca opțiune terapeutică alternativă la terapia cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie în doze mici, în astmul bronșic persistent de intensitate ușoară

Montelukast nu este recomandat ca monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent de intensitate moderată. Utilizarea montelukast ca opțiune terapeutică alternativă la tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie în doze mici, la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent de intensitate ușoară, trebuie luată în considerare doar la pacienții care nu au prezentat în antecedentele recente crize grave de astm bronșic care au necesitat administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitate de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent de intensitate ușoară este definit prin simptome astmatice mai frecvente decât o dată pe săptămână, dar mai rare decât o dată pe zi, simptome nocturne mai frecvente decât de două ori pe lună, dar mai rare decât o dată pe săptămână și funcție pulmonară normală între episoade. Dacă nu se obține un control adecvat al astmului bronșic în perioada de urmărire (de obicei, în decurs de o lună), trebuie evaluată necesitatea unui tratament antiinflamator suplimentar sau diferit, ținând cont de etapele de tratament în astmul bronșic. Pacienții trebuie evaluați în mod periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

Tratamentul cu Singulair ca profilaxie a astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efortul fizic, la pacienții 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 administrați pe cale inhalatorie. 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 un tratament suplimentar sau diferit.

Tratamentul cu Singulair în raport cu alte tratamente pentru astmul bronșic

În cazul în care Singulair este utilizat ca terapie asociată la corticosteroizii administrați pe cale inhalatorie, tratamentul cu Singulair nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.4).

Sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

Copii și adolescenți

A nu se administra Singulair 4 mg granule la copii cu vârsta mai mică de 6 luni. Siguranța și eficacitatea Singulair 4 mg granule la copii cu vârsta mai mică de 6 luni nu au fost stabilite.

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, ca o formă farmaceutică alternativă pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul de astm bronșic persistent la copiii cu vârste foarte mici (6 luni – 2 ani) trebuie stabilit de un medic specialist pediatru sau pneumolog.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală în tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize de astm bronșic, trebuie administrat pe cale inhalatorie un beta-agonist cu acțiune de scurtă durată. În cazul în care sunt necesare mai multe administrări inhalatorii de beta-agoniști cu acțiune de scurtă durată decât de obicei, pacienții trebuie să solicite sfatul medicului cât mai repede posibil.

Tratamentul cu montelukast nu trebuie înlocuit brusc cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze că dozele de corticosteroizi administrați pe cale orală pot fi reduse în cazul administrării concomitente de montelukast.

Pacienții aflați în tratament cu medicamente antiastmatice, incluzând montelukast, pot prezenta în cazuri rare eozinofilie sistemică, uneori prezentând caracteristicile clinice ale vasculitei din sindromul Churg-Strauss, o afecțiune tratată frecvent cu corticosteroizi administrați sistemic. Aceste cazuri au fost asociate uneori cu reducerea dozelor de corticosteroizi cu administrare orală sau întreruperea acestui tip de tratament. Cu toate că nu a fost stabilită o relație cauzală cu antagonismul receptorilor de leukotriene, medicii trebuie să fie atenți la pacienții care prezintă eozinofilie, vasculită cu erupții cutanate tranzitorii, agravare a simptomatologiei pulmonare, complicații cardiace și/sau neuropatie. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie reevaluați, iar schemele lor de tratament trebuie analizate.

Tratamentul cu montelukast nu schimbă faptul că pacienții cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic trebuie să evite administrarea acidului acetilsalicilic și a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Au fost raportate evenimente neuropsihice la adulți, adolescenți și copii care utilizează Singulair (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 Singulair dacă apar astfel de evenimente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent pentru profilaxia și tratamentul cronic al astmului bronșic. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, doza clinică recomandată de montelukast nu a determinat efecte 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 tratament concomitent cu fenobarbital. Deoarece montelukastul este metabolizat prin intermediul izoenzimei CYP3A4, 2C8 și 2C9, se recomandă precauție, în special la copii, în cazul administrării concomitente cu inductori ai CYP3A4, 2C8 și 2C9 cum sunt fenitoină, fenobarbital și rifampicină.

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP2C8. Cu toate acestea, datele dintr-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă în cadrul căruia s-au utilizat montelukast și rosiglitazonă (un substrat reprezentativ al medicamentelor metabolizate în principal prin intermediul CYP2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă *in vivo* CYP2C8. De aceea, nu se anticipează ca montelukast să influențeze semnificativ metabolizarea medicamentelor prin intermediul acestei enzime (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un substrat al CYP2C8 și în măsură mai mică al 2C9 și 3A4. Într-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă în cadrul căruia s-au utilizat montelukast și gemfibrozil (un inhibitor atât al CYP2C8 cât și al 2C9), gemfibrozil a crescut expunerea sistemică a montelukastului de 4,4 ori. Ajustarea de rutină a dozei de montelukast nu este necesară după administrarea concomitentă cu gemfibrozil sau alți inhibitori puternici ai CYP2C8, însă medicul trebuie să fie avertizat asupra potențialului de creștere a incidenței reacțiilor adverse.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Singulair poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Alăptarea

Studii efectuate la șobolan au evidențiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Singulair poate fi utilizat la femei care alăptează doar dacă se consideră că este absolut necesar.

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

Singulair nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții 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:

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

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

Următoarele reacții adverse în relație cu administrarea medicamentului au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studii clinice la pacienții 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 vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii și adolescenți vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata 48 săptămâni; n=278)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu clinic cu durata 6 săptămâni; n=175)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee		hiperkinezie
Tuburări respiratorii, toracice și mediastinale				astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală		durere abdominală	diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				dermatită eczematiformă, erupții cutanate tranzitorii

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți și adolescenți vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii și adolescenți vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata 48 săptămâni; n=278)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu clinic cu durata 6 săptămâni; n=175)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			sete	

Profilul de siguranță nu s-a modificat în studiile clinice care au inclus un număr limitat de pacienți la care tratamentul a fost prelungit, până la 2 ani pentru adulți și până la 12 luni pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

În total, 502 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost tratați cu montelukast pentru 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 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu s-a modificat în cazul tratamentului cu durata până la 3 luni.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categorie de frecvență*
Infecții și infestări	infecție la nivelul căilor respiratorii superioare [†]	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	tendință accentuată de sângerare	Rare
	trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxia	Mai puțin frecvente
	infiltrat eozinofilic hepatic	Foarte rare
Tulburări psihice	tulburări ale somnului incluzând coșmaruri, insomnie, somnambulism, anxietate, agitație incluzând comportament agresiv sau ostilitate, depresie, hiperactivitate psihomotorie (incluzând iritabilitate, neliniște, tremor [§])	Mai puțin frecvente
	tulburări de atenție, afectarea memoriei, tic	Rare
	halucinații, dezorientare, comportament și ideeație suicidară (tentativă de sinucidere), simptome obsesiv-compulsive, disfemie	Foarte rare

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categorie de frecvență*
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, somnolență, parestezii/hipoestezii, crize convulsive	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
	eozinofilie pulmonară	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	diaree [‡] , greață [‡] , vărsături [‡]	Frecvente
	xerostomie, dispepsie	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	valori serice crescute ale transaminazelor (ALT, AST)	Frecvente
	hepatită (incluzând forma colestatică, forma hepatocelulară și afectarea 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 renale și ale căilor urinare	enurezis la copii	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră [‡]	Frecvente
	astenie/fatigabilitate, stare generală de rău, edeme	Mai puțin frecvente

*Categorie de frecvență: Definită pentru fiecare 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte Rare ($< 1/10000$).

[†]Aceste reacții adverse, raportate ca Foarte frecvente la pacienții tratați cu montelukast, au fost raportate, de asemenea, ca Foarte frecvente la pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice.

[‡]Aceste reacții adverse, raportate ca Frecvente la pacienții tratați cu montelukast, au fost raportate, de asemenea, ca Frecvente la pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice.

[§]Categorie de frecvență: Rare

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

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

În perioada de după punerea pe piață a medicamentului și în studiile clinice efectuate cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu o doză de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Observațiile clinice și de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță constatat la pacienți adulți, copii și adolescenți. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse.

Simptomele de supradozaj

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 agitație psihomotorie.

Conduita terapeutică în supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu montelukast. Nu se cunoaște dacă montelukast se poate elimina prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de receptori de leucotriene, codul ATC: R03DC03

Mecanism de acțiune

Cisteinil-leucotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoide cu efect inflamator puternic, eliberate de diverse celule, inclusiv mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii cisteinil-leucotrienelor (CysLT) prezenți în căile respiratorii la om și determină efecte asupra căilor respiratorii inclusiv bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus, permeabilitate vasculară și atragere de eozinofile.

Efecte farmacodinamice

Montelukast este o substanță activă pe cale orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT₁. În studiile clinice, montelukast administrat în doze mici, cum este doza de 5 mg, inhibă bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD₄. Bronhodilatația a fost observată la 2 ore de la administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de un beta-agonist a fost aditiv celui produs de montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce cât și cea tardivă a bronhoconstricției determinate de stimularea antigenică. Comparativ cu placebo, administrarea de montelukast la pacienți adulți și copii a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un studiu clinic separat, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor din căile respiratorii (evaluate în spută). La pacienți adulți și la copiii și adolescenții 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.

Eficacitate și siguranță clinică

În studii clinice efectuate la adulți, administrarea unei doze de montelukast 10 mg o dată pe zi a demonstrat, comparativ cu placebo, îmbunătățiri semnificative ale FEV₁ matinal (modificare față de valoarea inițială 10,4% comparativ cu 2,7%), debitului expirator maxim (PEFR) înainte de prânz (AM) (modificare față de valoarea inițială 24,5 l/min comparativ cu 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de beta-agoniști (modificare față de valoarea inițială -26,1%

comparativ cu -4,6%). Îmbunătățirea scorurilor simptomelor astmatice diurne și nocturne raportate de pacient a fost semnificativ mai bună comparativ cu placebo.

Studii clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie (modificare procentuală față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclometazona administrată inhalator în asociere cu montelukast comparativ cu administrarea de beclometazonă în monoterapie: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de beta-agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazona administrată pe cale inhalatorie (200 micrograme de două ori pe zi cu ajutorul unui nebulizator), administrarea de montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazona a prezentat un efect terapeutic global mai bun (modificare procentuală față de valoarea inițială a FEV₁ pentru montelukast comparativ cu beclometazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de beta-agonist: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar cu cei tratați cu beclometazonă (de exemplu 50% din pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a FEV₁ cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

Într-un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni, efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, administrarea unei doze de montelukast 5 mg o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ funcția respiratorie comparativ cu placebo (8,71% modificare față de valoarea inițială a FEV₁ comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEF_R AM 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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani prezentând astm bronșic persistent de intensitate ușoară, care a urmărit compararea eficacității montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator referitor la controlul astmului bronșic, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare, creșterea procentului zilelor fără simptome de astm bronșic (RFDs = rescue-free days). După o perioadă medie de tratament de 12 luni, procentul zilelor 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 zilelor fără simptome de astm bronșic, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8, cu un ÎI 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică.

De asemenea, atât montelukastul cât și fluticazona au îmbunătățit controlul astmatic asupra parametrilor secundari evaluați după perioada de tratament de 12 luni:

FEV₁ a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast și de la 1,85 l la 2,14 l în grupul 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 ÎI 95% de -0,06, 0,02. Creșterea medie % 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 modificărilor % medii ale FEV₁ față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un ÎI 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 ÎI 95% de 0,9, 4,5.

Procentul de pacienți cu o criză astmatică (o criză astmatică fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului care necesită tratament cu corticosteroizi administrați oral, o vizită neprogramată la cabinetul medicului, o vizită la camera de urgență sau spitalizare) a fost de 32,2 în grupul tratat cu montelukast și de 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; raportul privind diferența (ÎI 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 din studiu a fost de 17,8% în grupul tratat cu montelukast și de 10,5% în grupul tratat

cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un Î 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, administrarea unei doze de montelukast 4 mg o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă s-a utilizat sau nu terapie concomitentă de control (corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu administrat inhalator/prin nebulizare). Șaizeci de procente dintre pacienți nu erau tratați cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respirație și limitarea activității) și simptomatologia nocturnă. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de beta-agoniști „la nevoie” și administrarea de glucocorticoizi în cazul agravării astmului bronșic, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm bronșic comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Efectul terapeutic a fost obținut după administrarea primei doze.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 luni, controlat cu placebo, efectuat la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani prezentând astm bronșic de intensitate ușoară și exacerbări episodice, administrarea unei doze de montelukast 4 mg o dată pe zi a redus semnificativ ($p \leq 0,001$) rata anuală a episoadelor de exacerbări astmatice (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE comparativ cu, respectiv, 2,34 EE), [EE definite ca ≥ 3 zile consecutive cu simptomatologie diurnă care a necesitat administrarea de beta-agoniști sau corticosteroizi (administrați oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un Î 95% de 16,9, 44,1.

Într-un studiu clinic controlat cu 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 asistență medicală, cum ar fi vizită neprogramată la medic, prezentare la camera de urgență sau spital, sau tratament cu corticosteroizi administrați oral, intravenos sau intramuscular.

Eficacitatea montelukastului la pacienți 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 date farmacocinetice similare, precum și pe presupunerea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectul medicamentului sunt similare în mod substanțial în cadrul acestor grupe de pacienți.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (EIB) (scădere maximă a FEV₁ de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV₁ înregistrat înainte de efort 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea EIB a fost demonstrată, de asemenea, într-un studiu clinic pe termen scurt, efectuat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a FEV₁ de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV₁ înregistrat inițial 17,76 min comparativ cu 27,98 min). În ambele studii clinice, efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme terapeutice cu administrare o dată pe zi.

La pacienți cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic, tratați cu corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu administrarea de placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului bronșic (8,55% modificare a FEV₁ față

de valoarea inițială comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării de beta-agoniști totali față de valoarea inițială comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, montelukast este absorbit rapid. La adult, în condiții de repaus alimentar, pentru comprimatul filmat care conține montelukast 10 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală este de 64%. Biodisponibilitatea după administrarea orală și C_{max} nu sunt influențate de un meniu standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în studiile clinice în cadrul cărora comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat, indiferent de orarul meselor.

La adult, în condiții de repaus alimentar, pentru comprimatul masticabil care conține montelukast 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală este de 73% și este scăzută la 63% în condițiile utilizării unui meniu standard.

După administrarea comprimatului masticabil care conține montelukast 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. 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 care conține montelukast 10 mg.

Forma farmaceutică de granule care conțin montelukast 4 mg este bioechivalentă cu comprimatul masticabil care conține montelukast 4 mg atunci când este administrat la adult în condiții de repaus alimentar. După administrarea granulelor care conțin montelukast 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, C_{max} este atinsă la 2 ore. Valoarea C_{max} este aproape de 2 ori mai mare decât la adulții cărora li se administrează un comprimat care conține montelukast 10 mg. Asocierea de piure de mere sau a unui prânz standard bogat în grăsimi la administrarea granulelor nu a avut efect important clinic asupra farmacocineticii montelukastului, așa cum a fost determinat prin ASC (1225,7 comparativ cu 1223,1 ng•oră/ml cu și, respectiv, fără piure de mere și 1191,8 comparativ cu 1148,5 ng•oră/ml cu și, respectiv, fără un prânz standard bogat în grăsimi).

Distribuție

Montelukast se leagă de proteinele plasmatică în proporție de peste 99%. Volumul aparent de distribuție al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolan cu montelukast marcat radioactiv arată o trecere minimă prin bariera hematoencefalică. În plus, la 24 ore după administrare, concentrațiile substanței marcate au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Metabolizare

Montelukast este metabolizat în proporție mare. În studiile efectuate cu doze terapeutice, concentrațiile plasmatică ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți cât și la copii și adolescenți.

Citocromul P4502C8 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea montelukastului. În plus, CYP3A4 și 2C9 pot avea o contribuție minoră, cu toate că itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, nu a fost demonstrat să schimbe proprietățile farmacocinetice ale montelukastului la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat 10 mg montelukast zilnic. În baza studiilor efectuate *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani s-a constatat că izoenzimele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 ale citocromului P450 nu sunt inhibitate de montelukast la concentrațiile plasmatică terapeutice. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este 45 ml/min la adultul sănătos. După o administrare orală a unei doze de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale într-un interval de 5 zile și < 0,2%, în urină. Împreună cu biodisponibilitatea orală

estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului și a metaboliților săi pe cale biliară.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există date privind farmacocinetica montelukastului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh > 9).

La administrarea unor doze mari de montelukast (de 20 și 60 ori doza recomandată la adult), a fost observată o scădere a concentrației plasmatice de teofilină. Acest efect nu a fost observat la administrarea dozei recomandate de 10 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea efectuate la animale, au fost observate modificări biochimice minore ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale ALAT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, modificări care au fost, de fapt, tranzitorii. Semnele toxicității la animale au fost creșterea a secreției de salivă, simptome gastro-intestinale, scaune moi și dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat creșterea de > 17 ori a expunerii sistemice observate la doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg și zi (> 232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studiile clinice efectuate la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța de reproducere la o expunere sistemică de peste 24 de ori mai mare decât expunerea sistemică clinică. Într-un studiu clinic cu privire la fertilitate efectuat la femelele de șobolan, a fost observată o scădere ușoară a greutatei corporale a puilor acestora în cazul administrării de doze de 200 mg/kg și zi (> 69 ori expunerea sistemică clinică). În studiile clinice efectuate la iepuri a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la o expunere sistemică > 24 ori expunerea sistemică clinică observată la doze clinice. Nu au fost observate modificări la șobolani. S-a demonstrat că montelukast traversează bariera placentară și este excretat în laptele animalelor.

Nu s-au înregistrat decese ca urmare a administrării de montelukast sodic pe cale orală, în doză unică, doza maximă testată fiind de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m² la șoareci și 30000 mg/m² la șobolani). Această doză este echivalentă cu de 25000 ori doza zilnică recomandată la adult (baza de calcul fiind 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 expunerea sistemică).

În testele *in vitro* și *in vivo* efectuate la speciile de rozătoare, montelukast nu a prezentat efect mutagen sau tumorigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Hidroxiopropilceluloză (E 463)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalat în plic din polietilenă/aluminiu/poliester:

Cutii cu 7, 20, 28 și 30 plicuri.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2

Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7309/2015/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației – Ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021