

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Fidia Farmaceutici 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa masticabile contiene montelukast sodico, pari a 4 mg di montelukast.

Eccipienti con effetti noti:

Aspartame (E951) 1.2 mg per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili

Compressa masticabile da 4 mg di colore rosa, a forma di capsula, biconvessa. Le compresse hanno "M9UT" impresso su un lato e "4" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse masticabili da 4 mg sono indicate per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Le compresse masticabili da 4 mg possono essere un trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Le compresse masticabili da 4 mg sono anche indicate per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Questo medicinale deve essere somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. Per i bambini che hanno problemi nell'assumere una compressa masticabile, è disponibile una formulazione granulato.

Il dosaggio per bambini di età compresa tra 2 e 5 anni è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto o 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età, non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

Montelukast Fidia Farmaceutici compresse masticabili da 4 mg non è raccomandato al di sotto dei 2 anni.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sodico sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. I pazienti devono essere consigliati di continuare ad assumere montelukast sodico anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante il periodo di peggioramento dell'asma.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente

Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con asma lieve persistente deve essere presa in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, la funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso di *follow-up* (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Montelukast come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

In pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, la broncocostrizione indotta dall'esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente per la quale è necessario il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria.

I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente, deve essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

Terapia con montelukast in relazione ad altri trattamenti per l'asma:

Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su. Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per bambini e adolescenti tra i 6 e i 14 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare il paziente di non usare montelukast per via orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i [farmaci](#) appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista β -adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

Non ci sono dati che dimostrino che la dose orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi, sono stati a volte associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non sia stata stabilita una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Fidia 4 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0.674 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti farmaci: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, fenobarbital e la rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 ed in maniera meno significativa del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardante montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4.4 volte. Non è necessario alcun aggiustamento di dose di montelukast se contemporaneamente somministrato con gemfibrozil o altri inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole riguardo al potenziale aumento di reazioni avverse.

Sulla base di dati *in vitro*, non sono previste interazioni clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (es. trimetoprim). La concomitante somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, comporta un aumento non significativo della disponibilità sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi in gravidanza o nello sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast sodico e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast sodico può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno.

Non è noto se montelukast venga escreto nel latte materno umano.

Montelukast sodico può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti di età dai 15 anni in su.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età.
- Granuli da 4 mg in 175 pazienti pediatriche da 6 mesi ai 2 anni di età.

Montelukast è stato valutato in uno studio clinico in pazienti con asma intermittente, come di seguito riportato:

4 mg granuli e compresse masticabili in 1038 pazienti pediatriche da 6 mesi a 5 anni di età

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da >1/100 a <1/10) negli studi clinici controllati con placebo in pazienti trattati con montelukast e con un incidenza superiore a quella segnalata con i pazienti trattati con il placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti Adulti da 15 anni di età in su (due studi da 12-settimane; n=795)	Pazienti Pediatriche da 6 a 14 anni di età (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56-settimane; n=615)	Pazienti Pediatriche da 2 a 5 anni di età (uno studio da 12-settimane; n=461) (uno studio da 48-settimane; n=278)	Pazienti Pediatriche da 6 mesi fino a 2 anni di età (uno studio da 6-settimane; n=175)
---	---	---	--	---

Disordini del sistema nervoso	mal di testa	mal di testa		ipercinesia
Disordini respiratori, toracici e mediastinici				asma
Disordini gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	
Disordini dei tessuti cutanei e subcutanei				dermatite eczematosa, rash
Disordini sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti, e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati non si è modificato.

Cumulativamente, sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 2 e 5 anni per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Con un trattamento fino a 3 mesi, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni di età non si è modificato.

Esperienze post-marketing:

Le reazioni avverse riportate nell'utilizzo post-marketing sono listate nella tabella sotto riportata, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categoria di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione sistemico-organica	Termine dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune

Patologie del sistema emolinfopietico	Aumento della tendenza al sanguinamento	Rara
Disordini del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila epatica	Molto rara
Disordini psichiatrici	Anormalità dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara
	allucinazioni, disorientamento, pensiero e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto rara
Disordini del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Disturbi cardiaci	palpitazioni	Rara
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Gastrointestinali	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡,	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Disordini epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluse lesioni colestatiche, epatocellulari ed epatiche di tipo miste).	Molto rara
Disordini della pelle e dei tessuti sottocutanei	Rash cutaneo‡	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Disturbi del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e del tessuto osseo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Disordini sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Frequency Category: Definita per ciascun Termine di Esperienza avversa secondo l'incidenza segnalata nella base dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), Molto		

raro (<1/10,000).

†Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

‡Questa esperienza avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici, Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastociti ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie, che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore

dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncoostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 L/min vs 3,3 L/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti beta-adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti beta-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 mcg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti beta-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di β -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di β -agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8.71% vs 4.16% ; variazione dal basale dell'AM PEFR 27.9 L/min vs 17.8) e ha ridotto l'uso dei β -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11.7% vs +8.2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD) l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone.

La differenza fra i gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa: -2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9, ma all'interno del limite predefinito di non-inferiorità dal punto di vista clinico. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il FEV₁ è aumentato da 1,83 L a 2,09 L nel gruppo montelukast e da 1,85 L a 2,14 L nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 L con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7 con un IC 95% di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (riduzione massima della FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti beta-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità dopo somministrazione orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di

assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi sui ratti con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Studi in vitro che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati in vitro su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e <0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sulla fertilità non-clinica e studi sullo sviluppo fetale (lieve riduzione della fertilità nelle femmine di ratto e un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta nei conigli) sono state osservate soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso al massimale esposizione umano indicando lieve rilevanza all'uso clinico. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Altri dati dagli studi non-clinici non aggiungono informazioni rilevanti a quello già descritto nelle altre sezioni di questo RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Aroma di ciliegia
Aspartame (E951)
Ossido di ferro rosso (E172)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al:Al contenenti 28 compresse masticabili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Montelukast Fidia Farmaceutici 4 mg compresse masticabili – 28 compresse
n. AIC: 042498016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Fidia Farmaceutici 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa masticabile contiene montelukast sodico, pari a 5 mg di montelukast.

Eccipienti con effetti noti:

Aspartame (E951) 1.5 mg per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse masticabili

Compressa masticabile 5 mg di colore rosa, rotonda, biconvessa. Le compresse hanno "M9UT" impresso su un lato e "5" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse masticabili da 5 mg sono indicate per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Le compresse masticabili da 5 mg possono essere un trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Le compresse masticabili da 5 mg sono anche indicate nella profilassi dell'asma in pazienti dai 6 ai 14

anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Questo medicinale deve essere somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. Il dosaggio per bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 14 anni è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto o 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età, non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sodico sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. I pazienti devono essere consigliati di continuare ad assumere montelukast sodico anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante il periodo di peggioramento dell'asma.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente

Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere presa in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, la funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso di *follow-up* (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Terapia con montelukast in relazione ad altri trattamenti per l'asma.

Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per bambini di età compresa tra 2 e 5 anni.

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti e adolescenti dai 15 anni in su.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare il paziente di non usare montelukast per via orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i [farmaci](#) appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena

possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale. Non ci sono dati che dimostrino che la dose orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, sono stati a volte associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non sia stata stabilita una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Fidia 5 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0.842 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti farmaci: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, fenobarbital e la rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 in vivo. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 ed in maniera meno significativa del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardante montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4.4 volte. Non è necessario alcun aggiustamento di dose di montelukast se contemporaneamente somministrato con gemfibrozil o altri inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole riguardo al potenziale aumento di reazioni avverse.

Sulla base di dati *in vitro*, non sono previste interazioni clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (es. trimetoprim). La concomitante somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, comporta un aumento non significativo della disponibilità sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi in gravidanza o nello sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast sodico e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast sodico può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere sezione 5.3).

Non è noto se montelukast venga escreto nel latte materno umano.

Montelukast sodico può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti di età dai 15 anni in su.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età.
- Granuli da 4 mg in 175 pazienti pediatriche da 6 mesi ai 2 anni di età.

Montelukast è stato valutato in uno studio clinico in pazienti con asma intermittente, come di seguito riportato:

- 4 mg granuli e compresse masticabili in 1038 pazienti pediatriche da 6 mesi a 5 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da >1/100 a <1/10) negli studi clinici controllati con placebo in pazienti trattati con montelukast e con un incidenza superiore a quella segnalata con i pazienti trattati con il placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti Adulti da 15 anni e oltre (due studi da 12-settimane; n=795)	Pazienti Pediatriche da 6 fino a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56-settimane; n=615)	Pazienti Pediatriche da 2 fino a 5 anni (uno studio da 12-settimane; n=461) (uno studio da 48-settimane; n=278)	Pazienti Pediatriche da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio da 6-settimane; n=175)
---	--	---	--	--

Disordini del sistema nervoso	mal di testa	mal di testa		ipercinesia
Disordini respiratori, toracici e mediastinici				asma
Disordini gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	
Disordini dei tessuti cutanei e subcutanei				dermatite eczematosa, rash
Disordini sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti, e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati non si è modificato.

Cumulativamente, sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 2 e 5 anni per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Con un trattamento fino a 3 mesi, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni non si è modificato.

Esperienze post-marketing:

Le reazioni avverse riportate nell'utilizzo post-marketing sono listate nella tabella sotto riportata, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categoria di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione sistemico-organica	Termine dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopietico	Aumento della tendenza al sanguinamento	Rara

Disordini del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila epatica	Molto rara
Disordini psichiatrici	Anormalità dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara
	allucinazioni, disorientamento, pensiero e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto rara
Disordini del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Disturbi cardiaci	palpitazioni	Rara
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Gastrointestinali	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡,	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Disordini epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluse lesioni colestatiche, epatocellulari ed epatiche di tipo miste).	Molto rara
Disordini della pelle e dei tessuti sottocutanei	Rash cutaneo‡	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Disturbi del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e del tessuto osseo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Disordini sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Frequency Category: Definita per ciascun Termine di Esperienza avversa secondo l'incidenza segnalata nella base dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10,000$).		

†Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

‡Questa esperienza avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici, Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastocellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie, che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase

precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 L/min vs 3,3 L/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti beta-adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%).

Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti beta-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 mcg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti beta-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8,71% vs 4,16% ; variazione dal basale dell'AM PEFR 27,9 L/min vs 17,8) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD) l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone.

La differenza fra i gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa: -2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9, ma all'interno del limite predefinito di non-inferiorità dal punto di vista clinico. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il FEV₁ è aumentato da 1,83 L a 2,09 L nel gruppo montelukast e da 1,85 L a 2,14 L nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 L con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (riduzione massima della FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità dopo somministrazione orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi sui ratti con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Studi in vitro che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati in vitro su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e <0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sulla fertilità non-clinica e studi sullo sviluppo fetale (lieve riduzione della fertilità nelle femmine di ratto e un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta nei conigli) sono state osservate soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso al massimale esposizione umano indicando lieve rilevanza all'uso clinico. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Altri dati dagli studi non-clinici non aggiungono informazioni rilevanti a quello già descritto nelle altre sezioni di questo RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Aroma di ciliegia
Aspartame (E951)
Ossido di ferro rosso (E172)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al:Al contenenti 28 compresse masticabili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Montelukast Fidia Farmaceutici 5 mg compresse masticabili – 28 compresse
AIC: 042498028

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/04/2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO