

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Teva Italia 5 mg compresse masticabili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene montelukast sodico (5,2 mg), equivalente a 5 mg di montelukast.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa masticabile contiene 0.5 mg di aspartame (E951).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa masticabile da 5 mg: di colore rosa screziato, a forma di quadrato con bordi arcuati, con impresso "93" su un lato e "7425" sull'altro lato della compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra i 6 e i 14 anni di età 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.

Montelukast può anche essere un'opzione di trattamento alternativa 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).

Montelukast è anche indicato per la profilassi dell'asma in pazienti dai 6 ai 14 anni di età laddove la componente predominante è la broncoostrizione indotta dall'esercizio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

Questo medicinale deve essere dato ai bambini sotto la supervisione di un adulto.

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo di esso. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

##### *Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un

giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini dai 2 ai 5 anni con asma lieve persistente deve essere preso 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 del 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 per l'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).

Le compresse masticabili di Montelukast non sono raccomandate nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, a causa della mancanza di dati sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per gli adulti dai 15 anni di età in su. Sono disponibili, come formulazione alternativa, compresse masticabili da 4 mg per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni.

Per i pazienti pediatrici, che hanno problemi ad assumere la compressa masticabile, è disponibile una formulazione in granulato da 4 mg.

*Popolazioni speciali*

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.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Avvisare il paziente di non usare montelukast 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 per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista  $\beta$ -adrenergico 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 analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una correlazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni non è stata stabilita, 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 valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Teva Italia.

#### Popolazione pediatrica

La diagnosi di asma persistente in bambini molto piccoli (6 mesi - 2 anni) deve essere stabilita da un pediatra o pneumologo.

#### Eccipienti

##### *Aspartame*

Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi.

Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per compressa masticabile, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### **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 medicinali: 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, il 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 medicinali 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 medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento del dosaggio abituale di montelukast è richiesto in caso di co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previsti interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori del CYP2C8 meno potenti (ad esempio, trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha comportato alcun aumento significativo l'esposizione sistemica di montelukast.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

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

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

##### Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte delle donne durante l'allattamento.

Montelukast Teva Italia può essere usato nelle donne che allattano al seno 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, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro

#### 4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli **studi clinici** in pazienti con asma persistente come segue:

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

Montelukast è stato valutato in uno **studio clinico** in pazienti con asma intermittente come segue:

- granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1.038 pazienti pediatriche dai 6 mesi a 5 anni.

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

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<b>Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48-settimane; n=278)</b>	<b>Pazienti pediatriche 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	cefalea		ipercinesia
<b>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</b>				asma
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				dermatite eczematosa, rash
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un limitato numero di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Cumulativamente, sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatriche 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.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 2 anni di età non è cambiato con il trattamento fino a 3 mesi.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso post-marketing

La frequenza delle reazioni avverse è classificata in base a quanto segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Terminologia dell'esperienza avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello	Molto raro

	epatico	
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidari (propensione al suicidio), disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea ‡, nausea ‡, vomito ‡	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea ‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia ‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>† Questa esperienza avversa, riportata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata come molto comune anche nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p>‡ Questa esperienza avversa, riportata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata come comune anche nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

#### 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse..](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse..)

#### **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 adulti 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 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Antagonisti dei recettori leucotrienici

**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. 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 negli adulti vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV<sub>1</sub> 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 β-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 negli adulti 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 FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-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 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β-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 pediatriche 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 PEF 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei  $\beta$ -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 (RFDs), 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 gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFDs 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 del 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<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> viene raggiunta in 2 ore. La C<sub>max</sub> media è maggiore del 66% mentre la C<sub>min</sub> 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 sul ratto 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, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'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 meno dello 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 e 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**

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico.

Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

E' stato visto che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nel roditore montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed *in vivo*, né oncogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Sodio laurilsolfato  
Idrossipropilcellulosa  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Aroma di ciliegia PHS-143671  
Maltodestrine (mais) e amido modificato E1450 (mais ceroso)  
Aspartame (E 951)  
Carbossimetilamido sodico (tipo A) (mais)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezionate in blister in alluminio/alluminio:  
Disponibile in confezioni da: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse e in confezioni calendario da: 7, 14, 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 – Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040672139 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672141 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672154 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672166 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672178 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672180 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672192 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672204 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672216 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672228 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672230 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672242 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672305 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672317 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672329 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672331 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672343 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 Agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 19 Marzo 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Teva Italia 4 mg compresse masticabili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene montelukast sodico (4,16 mg), equivalente a 4 mg di montelukast.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa masticabile contiene 0.5 mg di aspartame (E951).  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa masticabile da 4 mg: di colore rosa screziato, a forma di triangolo con bordi arcuati, con impresso "93" su un lato e "7424" sull'altro lato della compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra i 2 e i 5 anni di età 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.

Montelukast può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti tra i 2 e i 5 anni di età 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).

Montelukast è anche indicato 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

##### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, Montelukast deve essere assunto 0 1 ora prima o 2 ore dopo di esso. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. La formulazione montelukast 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto

dei 2 anni di età.

#### *Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere Montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini dai 2 ai 5 anni con asma lieve persistente deve essere preso 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 del 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 per l'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

*Montelukast Teva Italia 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).

Le compresse masticabili di Montelukast non sono raccomandate nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, a causa della mancanza di dati sull'efficacia e la sicurezza in questa popolazione (vedere paragrafo 5.1).

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

Per i pazienti pediatrici, che hanno problemi ad assumere la compressa masticabile, è disponibile una formulazione in granulato da 4 mg.

#### *Popolazioni speciali*

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.

### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Avvisare il paziente di non usare montelukast 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 per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista  $\beta$ -adrenergico 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 analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una correlazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni non è stata stabilita, 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.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Teva Italia.

Efficacia e sicurezza delle compresse masticabili da 4 mg non sono stabilite nella popolazione pediatrica al di sotto dei due anni di età.

##### Popolazione pediatrica

La diagnosi di asma persistente in bambini molto piccoli (6 mesi - 2 anni) deve essere stabilita da un pediatra o pneumologo.

##### Eccipienti

###### *Aspartame*

Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi.

Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria.

###### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1mmol (23 mg) di sodio per compressa masticabile, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### **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 medicinali: 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, il 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 medicinali 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 medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento del dosaggio abituale di montelukast è richiesto in caso di co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previsti interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori del CYP2C8 meno potenti (ad esempio, trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha comportato alcun aumento significativo l'esposizione sistemica di montelukast.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

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

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

##### Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte delle donne durante l'allattamento.

Montelukast Teva Italia può essere usato nelle donne che allattano al seno 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, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli **studi clinici** in pazienti con asma persistente come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti di età maggiore o uguale ai 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni, Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni. Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatriche da 6 mesi a 2 anni di età.

Montelukast è stato valutato in uno **studio clinico** in pazienti con asma intermittente come segue:

- granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1.038 pazienti pediatriche dai 6 mesi a 5 anni

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane, n=461) (uno studio di 48 settimane, n=278)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 mesi a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	cefalea		ipercinesia
<b>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</b>				asma
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				dermatite eczematosa, rash
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</b>			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un limitato numero di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato. Cumulativamente, sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatriche 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.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 2 anni di età non è cambiato con il trattamento fino a 3 mesi.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso post-marketing

La frequenza delle reazioni avverse è classificata in base a quanto segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Terminologia dell'esperienza avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidari (propensione al suicidio), disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea ‡, nausea ‡, vomito ‡	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea ‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia ‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>† Questa esperienza avversa, riportata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata come molto comune anche nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

‡ Questa esperienza avversa, riportata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata come comune anche nei pazienti che avevano ricevuto 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **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 adulti 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 reperti 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** Antagonisti dei recettori leucotrienici

**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. 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 negli adulti vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente 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 negli adulti 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  $\mu$ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici 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 pediatriche 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  $\beta$ -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingrossante. 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 pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ( $p < 0,001$ ) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come  $\geq 3$  giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di  $\beta$ -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 controllato con placebo in pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni che avevano asma intermittente ma non avevano asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato per 12 mesi, sia come monosomministrazione giornaliera da 4 mg che come una serie di cicli terapeutici di 12 giorni ognuno dei quali veniva iniziato quando insorgeva un episodio di sintomi intermittenti. Tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o con placebo non è stata osservata alcuna differenza significativa nel numero di episodi di asma che culminavano in un attacco di asma, definito come un episodio di asma che richiedeva l'utilizzazione di risorse sanitarie quali una visita medica ambulatoriale non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o in ospedale, o un trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatriche 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 l/min) e ha ridotto l'uso dei  $\beta$ -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 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 del 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<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 Cmin 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 sul ratto 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, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'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 meno dello 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 e 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**

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

E' stato visto che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nel roditore montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed *in vivo*, né oncogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Sodio laurilsolfato  
Idrossipropilcellulosa  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Aroma di ciliegia PHS-143671  
Maltodestrine (mais) e amido modificato E1450 (mais ceroso)  
Aspartame (E 951)  
Carbossimetilamido sodico (tipo A) (mais)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezionate in blister in alluminio/alluminio:

Disponibile in confezioni da: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse e in confezioni calendario da: 7, 14, 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 – Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040672014 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672026 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672038 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672040 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672053 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672065 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672077 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672089 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672091 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672103 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672115 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672127 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
040672255 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672267 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672279 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672281 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario  
040672293 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
Confezione Calendario

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 Agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 19 Marzo 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**