

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Dorom 4 mg granulato  
Per bambini dai 6 mesi ai 5 anni di età

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina di granulato contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.  
Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granulato da bianco a biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Dorom è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra i 6 mesi ed 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 Dorom può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 2 ai 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 Dorom 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

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età è di una bustina di granulato da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose. I dati di efficacia derivanti da studi clinici effettuati in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni con asma persistente sono limitati. La risposta clinica dei pazienti al trattamento con montelukast deve essere valutata entro un periodo di tempo compreso tra 2 e 4 settimane. In caso di mancata risposta clinica il trattamento va interrotto. La formulazione Montelukast Dorom 4 mg granulato non è raccomandata al di sotto dei 6 mesi di età.

##### Modo di somministrazione

Montelukast Dorom granulato può essere somministrato per via orale o direttamente o mescolato con un cucchiaino di cibo soffice (per es.: passato di mela, gelato, carote e riso), freddo o a temperatura ambiente. La bustina non deve essere aperta se non immediatamente prima dell'uso. Dopo aver aperto la bustina, la dose piena di Montelukast Dorom granulato deve essere somministrata immediatamente (entro 15 minuti). Se mescolato al cibo, Montelukast Dorom granulato non deve essere conservato per farne uso successivamente. Montelukast Dorom granulato non è formulato per essere somministrato dissolto nei liquidi. I liquidi possono tuttavia essere assunti dopo la somministrazione. Montelukast Dorom granulato può essere assunto indipendentemente dai pasti.

#### *Raccomandazioni generali.*

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

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione da lieve a moderata della funzione epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. La dose è la stessa per i pazienti di entrambi i sessi.

#### *Montelukast Dorom come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi 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 basse dosi per via inalatoria per i bambini dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno un'anamnesi 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 dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

#### *Montelukast Dorom granulato 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 Dorom granulato in relazione ad altri trattamenti per l'asma:*

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

#### *Altri dosaggi/forme farmaceutiche disponibili:*

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

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatriche tra i 6 e i 14 anni di età.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg come formulazione alternativa per pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

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 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, alcune volte sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non è stata stabilita una relazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, eruzione cutanea 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.

#### 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, la dose clinica raccomandata 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 a induttori del CYP 3A4, 2C8, e 2C9, come la fenitoina, il fenobarbitale 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 dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun

aggiustamento di routine del dosaggio di montelukast dopo la co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole di un potenziale aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previsti interazioni farmacologiche clinicamente significative con blandi inibitori del CYP2C8 (ad esempio, trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non hanno determinato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al 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 Dorom e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

##### Allattamento

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 Dorom 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, 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 pari o superiore ai 15 anni.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni e
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 2 anni.

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

- granulato da 4 mg e compresse masticabili su 1038 pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni.

Nei pazienti trattati con montelukast negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e con un'incidenza superiore a quella dei pazienti trattati con placebo:

<b>APPARATO</b>	<b>Pazienti adulti di età ≥15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)</b>	<b>Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)</b>	<b>Pazienti pediatrici da 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 e mediastiniche</b>				asma
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
<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 pediatrici di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza 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 trattamenti fino a 3 mesi il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni si è mantenuto immutato.

Con l'uso commerciale del farmaco sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Evento avverso</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni e infestazioni	infezioni delle vie aeree superiori †	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, ansietà, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostile, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	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 (incluse colestatica, epatocellulare e danno epatico con pattern 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

\* Categoria di frequenza: definita per ciascun evento avverso dall'incidenza segnalata nel database degli studi clinici: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ).

† Questo evento avverso, segnalato come molto comune tra i pazienti trattati con montelukast, è stato segnalato come molto comune anche tra i pazienti trattati con placebo negli studi clinici.

‡ Questo evento avverso, segnalato come comune tra i pazienti trattati con montelukast, è stato segnalato come comune anche tra i pazienti trattati con 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 <http://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 a pazienti adulti in dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e 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 e in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e 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:** Altri farmaci sistemici per le patologie ostruttive delle vie aeree, antagonisti dei recettori leucotrienici **Codice ATC:** R03D C03

### Meccanismo d'azione

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.

### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici, montelukast a basse dosi, 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.

### Efficacia e sicurezza clinica

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  $\beta$ -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 del FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04%, rispettivamente e dell'uso di agonisti  $\beta$ -adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale al 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 del FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3%, rispettivamente 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 FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

### Popolazione pediatrica

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 FEV<sub>1</sub> 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 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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, 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 beta-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.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  $\geq$  di 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 pediatrici di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni affetti da asma intermittente, e non persistente, il trattamento con montelukast ha coperto un periodo di 12 mesi, o con un regime di somministrazioni di 4 mg una volta al giorno, o con una serie di trattamenti di 12 giorni, che avevano inizio quando si presentavano i primi sintomi di asma intermittente. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o con placebo, nel numero di episodi asmatici culminati in un attacco di asma, definendo come episodio asmatico ciascun episodio che richieda il ricorso a risorse sanitarie come una visita medica, il pronto soccorso o l'ospedale oppure il trattamento con corticosteroidi orali, per endovene o intramuscolo.

L'efficacia di montelukast nei pazienti dai 6 mesi ai 2 anni è supportata dall'estrapolazione dell'efficacia dimostrata nei pazienti asmatici dai 2 anni in su e si basa su dati di farmacocinetica simili, oltre che sull'assunzione che la storia naturale della patologia, la fisiopatologia e l'effetto del medicinale in queste popolazioni siano sostanzialmente simili.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>: 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.

La formulazione in granulato da 4 mg somministrata ad adulti a digiuno è bioequivalente alla compressa masticabile da 4 mg. Nei pazienti pediatriche di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, la C<sub>max</sub> viene raggiunta 2 ore dopo la somministrazione della formulazione in granulato da 4 mg. La C<sub>max</sub> in questi pazienti è superiore di circa due volte a quella degli adulti trattati con una compressa da 10 mg. La somministrazione concomitante di purea di mela e di un pasto standard ad alto contenuto di grassi con la formulazione in granulato non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di montelukast determinata con l'AUC (1.225,7 vs 1.223,1 ng.h/ml con e senza purea di mela, rispettivamente e 1.191,8 vs 1.148,5 ng.h/ml con e senza un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispettivamente).

### *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 dosi terapeutiche, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato stazionario 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 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 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 e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

#### *Caratteristiche dei pazienti*

Non è necessario nessun aggiustamento della dose negli anziani o in quelli con insufficienza epatica da lieve a 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 della dose 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 dosi elevate di montelukast (2060 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata 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, feci liquide e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica > 17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia, gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). 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 dosi 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 a un'esposizione sistemica > 24 volte quella osservata con la dose clinica. 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 e 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).

È stato visto che nel topo montelukast a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) 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 (Pearlitol 50C)  
Idrossipropilcellulosa (Klucel LF)  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Confezionato in bustine in carta Claycoated/LDPE/Al/Surlyn in:

Astucci da 7, 20, 28 e 30 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Teva Italia S.r.l.  
Via Messina, 38  
20154 Milano  
Italia

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

041626019 - "4 MG GRANULATO" 7 Bustine in Carta CLAYCOATED/LDPE/AL/SURLYN  
041626021 - "4 MG GRANULATO" 20 Bustine in Carta CLAYCOATED/LDPE/AL/SURLYN  
041626033 - "4 MG GRANULATO" 28 Bustine in Carta CLAYCOATED/LDPE/AL/SURLYN  
041626045 - "4 MG GRANULATO" 30 Bustine in Carta CLAYCOATED/LDPE/AL/SURLYN

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

Agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|  
|

Agenzia Italiana del Farmaco