

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FULMONT 4 mg compresse masticabili

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene:

Principio attivo: montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipiente: aspartame (E951) 1,2 mg per compressa.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo "Lista degli eccipienti".

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Di colore rosa, arrotondata, biconvessa, 8,5 mm di diametro, con impresso '4' su un lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

FULMONT 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 "Posologia e modo di somministrazione").

FULMONT è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncoostrizione indotta dell'esercizio.

4.2-Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

FULMONT 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 moderato 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 di età 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 "Indicazioni terapeutiche"). 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.

FULMONT 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 **FULMONT** in relazione ad altri trattamenti per l'asma:*

Quando il trattamento con FULMONT è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, FULMONT non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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

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

Modo di somministrazione

La compressa deve essere masticata.

4.3-Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di 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 β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista β -adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia 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.

Sicurezza ed efficacia delle compresse masticabili da 4 mg non sono state accertate nella popolazione pediatrica al di sotto dei 2 anni di età. Pertanto, il loro uso non è raccomandato al di sotto dei 2 anni di età.

FULMONT contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,674 mg per dose.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, 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 farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 in vivo. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi in vitro hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco effettuato su montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati in vitro, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6-Gravidanza e allattamento

Uso durante la 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 FULMONT e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

Uso durante l'allattamento

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

FULMONT 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 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.

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:

Apparato	Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane, n=461) (uno studio di 48 settimane, n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione			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 più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
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 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 (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, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	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>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).</p> <p>[†] Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune 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 anche come Comune 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 <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 cronico, 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

Gruppo farmacoterapeutico: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie. Antagonisti dei recettori leucotrieni

Codice ATC: R03DC03.

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

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi 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 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 FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-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 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 FEV₁: 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 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di β-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

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

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

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente,

montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD). 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 VEF₁ 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 VEF₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di VEF₁ 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 VEF₁ dal basale è stata del -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7. La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata di 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 di 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 del 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 pediatrici 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 β-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi 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 radio marcata 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 – 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/m² e 30.000 mg/m² 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), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, ferro ossido rosso (E172), aroma ciliegia (contiene anche glicerolo triacetato (E1518)), aspartame (E951) e magnesio stearato.

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

2 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blisters in PA/Alluminio/PVC/Alluminio contenenti 28 compresse.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Fulton Medicinali S.p.A. – Via Guglielmo Marconi, 28 – 20020 Arese (MI)

8-Numero(i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIC n. 041437017 - FULMONT 4 mg compresse masticabili – 28 compresse

9-Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione AIFA del 14/02/2013

10-Data di ultima revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FULMONT 5 mg compresse masticabili

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene:

Principio attivo: montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast

Eccipiente: aspartame (E951) 1,5 mg per compressa.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo "Lista degli eccipienti".

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Di colore rosa, arrotondata, biconvessa, 9,5 mm di diametro, con impresso '5' su un lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

FULMONT può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti tra i 6 e i 14 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 "Posologia e modo di somministrazione").

FULMONT è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dell'esercizio.

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, FULMONT deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo di esso. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

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

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

FULMONT 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 moderato persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini 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 "Indicazioni terapeutiche").

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.

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

Quando il trattamento con FULMONT è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, FULMONT non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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

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

Modo di somministrazione

La compressa deve essere masticata.

4.3-Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di 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 β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista β -adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia 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.

FULMONT contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,842 mg per dose.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente

fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, 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 farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 in vivo. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi in vitro hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco effettuato su montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati in vitro, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6-Gravidanza e allattamento

Uso durante la 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 FULMONT e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

Uso durante l'allattamento

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

FULMONT 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 come segue:

Comprese rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti di età ≥ 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.

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:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi da 12	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio da 8	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio da 12

	settimane; n=795)	settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)	settimane; n=461) (uno studio da 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Cefalea	
Patologie gastro-intestinali	Dolore addominale		Dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			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 più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
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 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 (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, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	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 ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).

[†]Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

* Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune 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 <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 cronico, 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

Gruppo farmacoterapeutico: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie. Antagonisti dei recettori leucotrienici
Codice ATC: R03DC03.

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

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti

adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi 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 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 FEV₁ : 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-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 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 FEV₁ : 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 di età compresa fra 6 a 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del FEV₁ : 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-adrenergici (variazioni dal basale -11,7% vs + 8,2%).

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 β-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

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

In uno studio di 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). 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 VEF₁ 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 VEF₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di VEF₁ 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 VEF₁ dal basale è stata del -2,2%, con un IC 95% di - 3,6, -0,7. La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel

gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β -agonisti è stata di 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 di 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 del 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 broncoostrizione 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 β -adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi 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 radio marcata 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 – 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 fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² 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 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), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, ferro ossido rosso (E172), aroma ciliegia (contiene anche glicerolo triacetato (E1518)), aspartame (E951) e magnesio stearato.

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

2 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blister in PA/Alluminio/PVC/Alluminio contenenti 28 compresse.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Fulton Medicinali S.p.A. – Via Guglielmo Marconi, 28 – 20020 Arese (MI)

8-Numero(i) dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIC n. 041437029 - FULMONT 5 mg compresse masticabili – 28 compresse

9-Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione AIFA del 14/02/2013

10-Data di ultima revisione del testo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FULMONT 10 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: montelukast sodico, equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipiente: lattosio monoidrato 133,6 mg equivalenti a 126,9 mg di lattosio anidro.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo "Lista degli eccipienti".

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Di colore beige, arrotondata, biconvessa rivestita con film e con impresso '10' su un lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

FULMONT è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. FULMONT può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti in cui FULMONT è indicato per l'asma.

FULMONT è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio per gli adulti e per gli adolescenti dai 15 anni di età in su con asma, o con asma e rinite allergica stagionale concomitante, è una compressa da 10 mg al giorno, da assumere a sera.

FULMONT non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Raccomandazioni generali - L'effetto terapeutico di FULMONT sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. FULMONT può essere assunto con o senza cibo. Avvisare il paziente di continuare ad assumere FULMONT anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. FULMONT non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio negli anziani o 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.

Terapia con FULMONT in relazione ad altri trattamenti per l'asma

FULMONT può essere aggiunto al regime terapeutico in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria - Il trattamento con FULMONT può essere usato come terapia aggiuntiva quando eventuali corticosteroidi per inalazione in aggiunta a beta-agonisti short-acting al bisogno forniscono un controllo clinico inadeguato. FULMONT non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per inalazione (vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Modo di somministrazione

La compressa va inghiottita con sufficiente quantità di liquido.

Bambini

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età.
Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.

4.3-Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di 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 β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista β -adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere usato in sostituzione della terapia corticosteroidica per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia 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.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina, il trattamento con montelukast non modifica la necessità di evitare l'assunzione di aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 si deve 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 rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco effettuato su montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato

l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati in vitro, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6-Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

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

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

FULMONT può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario.

Uso durante l'allattamento

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

FULMONT può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto strettamente necessario.

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

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

4.8-Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età \geq 15 anni
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti asmatici adulti con rinite allergica stagionale di età \geq 15 anni.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche asmatici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti di 15 o più anni di età (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n = 201) (due studi di 56 settimane; n = 615)	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e			sete

condizioni relative alla sede di somministrazione			
---	--	--	--

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

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

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
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 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 (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, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	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 ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).

[†]Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

[‡]Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune 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 <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 cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I 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

Gruppo farmacoterapeutico: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie., Antagonisti dei recettori leucotrieni

Codice ATC: R03D C03.

I cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) 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). Il recettore CysLT di tipo 1 ($CysLT_1$) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le miocellule lisce ed i macrofagi delle vie aeree) e non su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili ed alcune cellule staminali della serie mieloide). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare ed il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale a seguito della esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associate con i sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree ed i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4 . 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) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti 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 sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti 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 FEV₁: 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).

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

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

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

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 a 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-adrenergici (variazioni dal basale -11,7% vs + 8,2%).

In uno studio di 12 settimane sull'adulto 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 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min.)

Questo effetto è stato uniforme 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 (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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 radio marcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile 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 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 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 severa (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) 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 tossicologia sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici 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 su animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) 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 superiore a 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 negli 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/m² e 30.000 mg/m² 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 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

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Rivestimento: Idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido nero (E172).

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

3 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blister in PA/Alluminio/PVC//Alluminio contenenti 28 compresse.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Fulton Medicinali S.p.A. – Via Guglielmo Marconi, 28 – 20020 Arese (MI)

8-Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIC n. 041437031 - FULMONT 10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

9-Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione AIFA del 14/02/2013

10-Data di ultima revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco