

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Sandoz GmbH 4 mg compresse masticabili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 4 mg di montelukast (come montelukast sodico).

Eccipiente (i) con effetti noti:

ciascuna compressa contiene 0,96 mg di aspartame (E951)

ciascuna compressa contiene 1,54 microgrammi di rosso allura (E129) (componente dell'aroma ciliegia)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa ovale, di colore da rosa a rosa punteggiato, con la scritta "4" su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Sandoz GmbH è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma persistente di entità da lieve a moderata la cui malattia non è adeguatamente controllata con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Sandoz GmbH può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma persistente lieve che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che hanno richiesto l'impiego di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di assumere corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.2).

Montelukast Sandoz GmbH è anche indicato per la profilassi dell'asma nei pazienti a partire dai 2 anni di età in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

Per i bambini che hanno problemi nell'assumere le compresse masticabili, è disponibile la formulazione come granulato (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Montelukast 4 mg granulato).

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, da assumere alla sera. Se assunto in concomitanza con il cibo,

Montelukast Sandoz GmbH deve essere preso un'ora prima o 2 ore dopo il cibo. In questo gruppo di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Raccomandazioni generali*

L'effetto terapeutico di Montelukast Sandoz GmbH sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. È necessario consigliare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Sandoz GmbH anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

#### *Montelukast Sandoz GmbH come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria nell'asma persistente di entità lieve*

Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma persistente di entità moderata. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa a basse dosi di corticosteroidi nei bambini con asma persistente lieve deve essere considerato solo per i pazienti che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che hanno richiesto l'impiego di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.1). L'asma persistente lieve viene definita come la comparsa di sintomi di asma più di una volta alla settimana ma meno di una volta al giorno, di sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta alla settimana, con funzione polmonare normale fra gli episodi. Se nella fase di *follow-up* (normalmente entro un mese) non si raggiunge un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere valutata la necessità di una terapia aggiuntiva o di una diversa terapia antinfiammatoria, basata sul sistema a *step* per la terapia dell'asma. I pazienti devono essere valutati periodicamente per il controllo dell'asma.

#### *Montelukast Sandoz GmbH come profilassi dell'asma nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico*

Nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico può essere la manifestazione predominante di un'asma persistente che richiede il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente, deve essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

#### *Terapia con Montelukast Sandoz GmbH in relazione ad altri trattamenti per l'asma*

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

#### Popolazione pediatrica

Non dare *Montelukast Sandoz GmbH* a bambini con età inferiore ai 2 anni. La sicurezza e l'efficacia di *Montelukast Sandoz GmbH* nei bambini con età inferiore ai 2 anni di età non è stata ancora stabilita.

Per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 5 mg.

Per i pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età è disponibile il granulato da 4 mg.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Le compresse sono da masticare prima di essere deglutite.

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare i pazienti di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i consueti e appropriati rimedi medicinali di pronto intervento. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato per via inalatoria un agonista  $\beta$ -adrenergico a breve durata d'azione. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista  $\beta$ -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente alla terapia con corticosteroidi per via inalatoria od orale.

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, possono sviluppare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, coerente con la sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica a base di corticosteroidi. Questi casi talvolta sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione causale con gli antagonisti del recettore dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, eruzione cutanea di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

Nei pazienti con asma sensibile all'acido acetilsalicilico (aspirina), il trattamento con montelukast non modifica la necessità di evitare l'assunzione di acido acetilsalicilico (aspirina) e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Montelukast Sandoz GmbH contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti affetti da fenilchetonuria devono considerare il fatto che ogni compressa da 4 mg contiene fenilalanina in quantità equivalente a 0,539 mg per dose.

Montelukast Sandoz GmbH contiene il colorante rosso allura (E129), che potrebbe causare reazioni allergiche.

### 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. Nel corso di studi di interazione farmacologica, la dose clinica raccomandata di montelukast non ha esercitato 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 del 40% circa nei soggetti ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 è necessario usare cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. I dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri in modo marcato il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (per esempio 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 del dosaggio 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale. I limitati dati disponibili sulla gravidanza non suggeriscono alcuna relazione causale fra montelukast e le malformazioni (per esempio difetti degli arti) che sono state raramente segnalate nell'esperienza post-marketing a livello mondiale. Montelukast può essere usato in gravidanza solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

##### Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere il paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

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

Montelukast non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia alcuni singoli pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti asmatici adulti e adolescenti di età pari o superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni e
- compresse masticabili da 4 mg in circa 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni.
- granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 2 anni

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

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

Nel corso degli studi clinici condotti su pazienti asmatici trattati con montelukast sono state segnalate comunemente (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) – e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo – le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco:

| Classificazione per organi e sistemi                                     | Pazienti adulti 15 anni e oltre (due studi di 12 settimane; n=795) | Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n=201); (due studi di 56 settimane; n=615) | Pazienti pediatrici 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 condizioni relative alla sede di somministrazione |  |  | sete  |

In seguito a trattamento prolungato effettuato nel corso di studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti fino a 2 anni negli adulti e fino a 12 mesi nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

Complessivamente, 502 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più e 534 per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non è cambiato neppure in questi pazienti.

#### Elenco delle reazioni avverse

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

| Classificazione per sistemi e organi   | Reazione avversa  | Categoria di frequenza* |
|--|---|-------------------------|
| Infezioni ed infestazioni              | Infezione delle vie aeree superiori <sup>§</sup>  | Molto comune            |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Aumento della predisposizione al sanguinamento  | Raro                    |
| Disturbi del sistema immunitario       | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi  | Non comune              |
|  | Infiltrazione eosinofila a livello epatico  | Molto raro              |
| Disturbi psichiatrici                  | Sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (che include irritabilità, irrequietezza, tremore**) | Non comune              |

|  |   |            |
|--|---|------------|
|  | Disturbi dell'attenzione, problemi di memoria                                       | Raro       |
|  | Allucinazioni, disorientamento, comportamento e pensiero suicida (tendenze suicide) | 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 Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare          | Molto raro |
| Patologie gastrointestinali  | Diarrea <sup>§§</sup> , nausea <sup>§§</sup> , vomito <sup>§§</sup>                 | Comune     |
|  | Bocca secca, dispepsia  | Non comune |
| Patologie epatobiliari   | Aumento dei valori delle transaminasi sieriche (ALT, AST)                           | Comune     |
|  | Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare, e danno epatico misto)        | Molto raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  | Eruzione cutanea <sup>§§</sup>  | Comune     |
|  | Ecchimosi, orticaria, prurito   | Non comune |
|  | Angioedema  | Raro       |
|  | Eritema nodoso, eritema multiforme  | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo   | Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari   | Non comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione   | Piressia <sup>§§</sup>  | Comune     |
|  | Astenia/affaticamento, malessere, edema   | Non comune |
| <p>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa in base all'incidenza riportata nei database degli studi clinici: molto comune (<math>\geq 1/10</math>), comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>§§</sup> Questa reazione avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata come molto comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>§§§</sup> Questa reazione avversa, segnalata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata come comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>***</sup> categoria di frequenza: raro</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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9 Sovradosaggio

Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni negli adulti e nei bambini con dosi 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.

#### Sintomi del sovradosaggio

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio segnalati non ci sono state esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

#### Trattamento del sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** altri medicinali sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie aeree, antagonisti del recettore dei leucotrieni

**Codice ATC:** R03D C03

#### Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, comprese le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT) presenti nelle vie aeree umane e provocano diverse azioni, tra le quali broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

#### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto oralmente attivo che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici montelukast, già a partire da dosi di 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili plasmatici periferici sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici. In uno studio separato il trattamento con montelukast ha ridotto in modo significativo gli eosinofili nelle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni di età montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili plasmatici nel sangue periferico, migliorando al contempo il controllo clinico dell'asma.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Nel corso di studi condotti sugli adulti montelukast, a un dosaggio di 10 mg una volta al giorno, ha dimostrato di migliorare in modo significativo il FEV<sub>1</sub> mattutino rispetto al placebo (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%) e il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal

basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min) e di diminuire in modo significativo l'impiego totale di agonisti  $\beta$ -adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

Nel corso di studi sugli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dai corticosteroidi per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04%; per l'uso di agonisti  $\beta$ -adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale al montelukast è stata più rapida, rispetto a beclometasone (200  $\mu$ g due volte al giorno con un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3%; per l'uso di agonisti  $\beta$ -adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Tuttavia, rispetto a beclometasone, una percentuale più elevata di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (nella fattispecie, il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo condotto su pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri di controllo dell'asma rispetto al placebo indipendentemente dalla terapia concomitante di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato).

Il sessanta per cento dei pazienti non era sottoposto ad alcuna altra terapia di controllo. Montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, dispnea, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività) e sintomi notturni, rispetto al placebo. Montelukast ha anche ridotto l'uso "al bisogno" di  $\beta$ -agonisti e di corticosteroidi come rimedio d'emergenza per il peggioramento dell'asma rispetto al placebo. I pazienti trattati con montelukast hanno avuto più giorni senza asma rispetto a quelli trattati con placebo. Un effetto di trattamento è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg una volta al giorno ha ridotto in modo significativo ( $p \leq 0,001$ ) il tasso annuale di episodi di esacerbazione dell'asma (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE definiti come  $\geq 3$  giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di  $\beta$ -agonisti o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria) o di ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione del tasso annuo di EE è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio controllato con placebo in pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni che avevano asma intermittente ma non avevano asma persistente, il trattamento con montelukast è stato effettuato per un periodo di 12 mesi, sia come monosomministrazione giornaliera da 4 mg che come una serie di cicli terapeutici di 12 giorni ognuno dei quali veniva iniziato quando insorgeva un episodio di sintomi da asma intermittente. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg e quelli trattati con placebo riguardo al numero di episodi asmatici culminanti in un attacco di asma, definito come un episodio asmatico che richiede l'ausilio di cure sanitarie quali una visita medica ambulatoriale non programmata, una visita al pronto soccorso, o in ospedale, o un trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.



In uno studio di 8 settimane condotto su pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzione respiratoria rispetto al placebo (variazioni percentuali dal basale per FEV<sub>1</sub>: 8,71% vs 4,16%; variazioni dal basale per PEF<sub>R</sub> antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso di agonisti β-adrenergici "al bisogno" (variazioni 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 nei pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma persistente lieve, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), che era l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito come clinicamente non inferiore.

Sia montelukast sia fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il FEV<sub>1</sub> è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV<sub>1</sub> fra gruppi è risultata -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per via orale, 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 stato significativo: pari a 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 del 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane sugli adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> a un valore entro il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata delle 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 FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> a un valore entro 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.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast ha determinato rispetto al placebo un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali

dal basale del FEV<sub>1</sub>: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di  $\beta$ -agonisti rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Montelukast viene 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 orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la  $C_{max}$  non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

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

Dopo la somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età a digiuno, la  $C_{max}$  viene raggiunta 2 ore dopo la somministrazione. La  $C_{max}$  media è più elevata del 66% mentre la  $C_{min}$  media è inferiore rispetto a quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

### Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

### Biotrasformazione

Montelukast viene ampiamente metabolizzato. Nel corso di studi effettuati con dosi terapeutiche le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non sono state rilevabili allo stato stazionario né nell'adulto né nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il maggior enzima nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 dovrebbero avere un contributo minore anche se itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha dimostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in volontari sani che hanno ricevuto 10 mg al giorno di montelukast. Basandosi sui risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti sull'effetto terapeutico di montelukast è minimale.

### Eliminazione

Negli adulti sani la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. In seguito alla somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato rilevato nelle feci raccolte per cinque giorni e <0,2% è stato rilevato nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

### *Altre popolazioni speciali*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast e i suoi metaboliti vengono eliminati per via biliare, non si prevede la necessità di aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione della funzione renale. Non ci sono dati relativi alla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate 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 ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale sono stati: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi effetti si sono verificati a dosi che rappresentavano un'esposizione sistemica >17 volte a quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti avversi sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). Nel corso degli studi sugli animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva a un'esposizione sistemica di oltre 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. In uno studio sulla fertilità condotto su femmine di ratto, a dosi 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. Negli studi condotti sul coniglio a un'esposizione sistemica di oltre 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Nei topi e nei ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (rispettivamente 15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> nei topi e nei ratti). Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana quotidiana raccomandata negli adulti (in base a un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato stabilito che nel topo montelukast non è fototossico per i raggi UVA, UVB o lo spettro visibile della luce a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica).

Montelukast non è risultato mutageno nei test *in vitro* e *in vivo* né oncogeno nel roditore.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa (E463)

Ferro ossido rosso (E172)

Croscarmellosa sodica

Aromatizzante (aroma di ciliegia AP0551, ciliegia Durarome TD0990B [contiene rosso allura, E129])

Aspartame (E951)

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il medicinale nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

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

Medicinale confezionato in blister in OPA/Alu/PVC/Alu.

Confezioni: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Eventuali quantità di medicinale inutilizzato e i materiali di scarto devono essere smaltiti in osservanza con le vigenti normative locali.

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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse 10 – 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

“4 mg compresse masticabili” 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108010

“4 mg compresse masticabili” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108022

“4 mg compresse masticabili” 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108034

“4 mg compresse masticabili” 15 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108046

“4 mg compresse masticabili” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108059

“4 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108061

“4 mg compresse masticabili” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108073

“4 mg compresse masticabili” 49 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108085

“4 mg compresse masticabili” 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108097

“4 mg compresse masticabili” 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108109

“4 mg compresse masticabili” 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108111

“4 mg compresse masticabili” 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108123

“4 mg compresse masticabili” 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108135

“4 mg compresse masticabili” 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108147

“4 mg compresse masticabili” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108150

“4 mg compresse masticabili” 140 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108162

“4 mg compresse masticabili” 200 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108174

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

Data della prima autorizzazione: 09 agosto 2012

Data del rinnovo più recente:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Montelukast Sandoz GmbH 5 mg compresse masticabili

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa masticabile contiene 5 mg di montelukast (come montelukast sodico).

Eccipiente (i) con effetti noti:

ciascuna compressa contiene 1,2 mg di aspartame (E951)

ciascuna compressa contiene 1,92 microgrammi di rosso allura (E129) (componente dell'aroma ciliegia).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa masticabile.

Compressa di colore da rosa a rosa punteggiato, rotonda, con la scritta "5" su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Montelukast Sandoz GmbH è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma persistente di entità da lieve a moderata la cui malattia non è adeguatamente controllata con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Sandoz GmbH può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi nei pazienti con asma persistente lieve che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che hanno richiesto l'impiego di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di assumere corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.2).

Montelukast Sandoz GmbH è anche indicato per la profilassi dell'asma nei pazienti in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, da assumere alla sera. Se assunto in concomitanza con il cibo, Montelukast Sandoz GmbH deve essere preso un'ora prima o 2 ore dopo il cibo. In questo gruppo di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

##### *Raccomandazioni generali*

L'effetto terapeutico di Montelukast Sandoz GmbH sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. È necessario consigliare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Sandoz GmbH anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

##### *Montelukast Sandoz GmbH come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria nell'asma persistente di entità lieve*

Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma persistente di entità moderata. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa a basse dosi di corticosteroidi nei bambini con asma persistente lieve deve essere considerato solo per i pazienti che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che hanno richiesto l'impiego di

corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.1). L'asma persistente lieve viene definita come la comparsa di sintomi di asma più di una volta alla settimana ma meno di una volta al giorno, di sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta alla settimana, con funzione polmonare normale fra gli episodi. Se nella fase di *follow-up* (normalmente entro un mese) non si raggiunge un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere valutata la necessità di una terapia aggiuntiva o di una diversa terapia antinfiammatoria, basata sul sistema a *step* per la terapia dell'asma. I pazienti devono essere valutati periodicamente per il controllo dell'asma.

#### *Terapia con Montelukast Sandoz GmbH in relazione ad altri trattamenti per l'asma*

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

Per gli adulti e gli adolescenti di 15 anni e oltre sono disponibili compresse da 10 mg.

#### Popolazione pediatrica

Non dare Montelukast Sandoz GmbH a bambini con età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Sandoz GmbH non sono state stabilite nei bambini con età inferiore ai 6 anni.

Per i pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 4 mg.

Per i pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età è disponibile il granulato da 4 mg.

#### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

Le compresse sono da masticare prima di essere deglutite.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Avvisare i pazienti di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i consueti e appropriati rimedi medicinali di pronto intervento. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato per via inalatoria un agonista  $\beta$ -adrenergico a breve durata d'azione. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista  $\beta$ -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente alla terapia con corticosteroidi per via inalatoria od orale.

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, possono sviluppare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, coerente con la sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica a base di corticosteroidi. Questi casi talvolta sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione causale con gli antagonisti del recettore dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, eruzione cutanea di natura vasculitica,

peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

Nei pazienti con asma sensibile all'acido acetilsalicilico (aspirina), il trattamento con montelukast non modifica la necessità di evitare l'assunzione di acido acetilsalicilico (aspirina) e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Montelukast Sandoz GmbH contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti affetti da fenilchetonuria devono considerare il fatto che ogni compressa da 5 mg contiene fenilalanina in quantità equivalente a 0,674 mg per dose.

Montelukast Sandoz GmbH contiene il colorante rosso allura (E129), che potrebbe causare reazioni allergiche.

#### **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. Nel corso di studi di interazione farmacologica, la dose clinica raccomandata di montelukast non ha esercitato 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 del 40% circa nei soggetti ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 è necessario usare cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8.

I dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri in modo marcato il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (per esempio 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 del dosaggio 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 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.



I limitati dati disponibili sulla gravidanza non suggeriscono alcuna relazione causale fra montelukast e le malformazioni (per esempio difetti degli arti) che sono state raramente segnalate nell'esperienza post-marketing a livello mondiale.

Montelukast può essere usato in gravidanza solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

#### Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere il paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

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

Montelukast non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia alcuni singoli 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 in circa 4000 pazienti asmatici adulti e adolescenti di età pari o superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni

Nel corso degli studi clinici condotti su pazienti asmatici trattati con montelukast sono state segnalate comunemente (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) – e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo – le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco:

| <b>Classificazione organi e sistemi</b> | <b>per Pazienti adulti 15 anni e oltre (due studi di 12 settimane; n=795)</b> | <b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n=201); (due studi di 56 settimane; n=615)</b> |
|---|---|--|
| Patologie del sistema nervoso           | cefalea   | cefalea  |
| Patologie gastrointestinali             | dolore addominale   |  |

In seguito a trattamento prolungato effettuato nel corso di studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti fino a 2 anni negli adulti e fino a 12 mesi nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

#### Elenco delle reazioni avverse

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

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Reazione avversa</b>                          | <b>Categoria di frequenza*</b> |
|---|--|--------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                   | Infezione delle vie aeree superiori <sup>§</sup> | Molto comune                   |
| Patologie del sistema                       | Aumento della predisposizione al sanguinamento   | Raro                           |

|  |   |            |
|--|---|------------|
| emolinfopoietico   |   |            |
| Disturbi del sistema immunitario   | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi  | Non comune |
|  | Infiltrazione eosinofila a livello epatico  | Molto raro |
| Disturbi psichiatrici  | Sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (che include irritabilità, irrequietezza, tremore**) | Non comune |
|  | Disturbi dell'attenzione, problemi di memoria   | Raro       |
|  | Allucinazioni, disorientamento, comportamento e pensiero suicida (tendenze suicide)   | 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 Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare  | Molto raro |
| Patologie gastrointestinali  | Diarrea <sup>§§</sup> , nausea <sup>§§</sup> , vomito <sup>§§</sup>   | Comune     |
|  | Bocca secca, dispepsia  | Non comune |
| Patologie epatobiliari   | Aumento dei valori delle transaminasi sieriche (ALT, AST)   | Comune     |
|  | Epatite (incluso epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico misto)   | Molto raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  | Eruzione cutanea <sup>§§</sup>  | Comune     |
|  | Ecchimosi, orticaria, prurito   | Non comune |
|  | Angioedema  | Raro       |
|  | Eritema nodoso, eritema multiforme  | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo   | Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari   | Non comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione   | Piressia <sup>§§</sup>  | Comune     |
|  | Astenia/affaticamento, malessere, edema   | Non comune |
| <p>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa in base all'incidenza riportata nei database degli studi clinici: molto comune (<math>\geq 1/10</math>), comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>§</sup> Questa reazione avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata come molto comune anche nei pazienti trattati con placebo durante gli studi clinici.</p> <p><sup>§§</sup> Questa reazione avversa, segnalata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata come comune anche nei pazienti che trattati con placebo durante gli studi clinici.</p> <p>** categoria di frequenza: raro</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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni negli adulti e nei bambini con dosi 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. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio segnalati non ci sono state esperienze avverse.

#### Sintomi del sovradosaggio

Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

#### Trattamento del sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** altri medicinali sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie aeree, antagonisti del recettore dei leucotrieni

**Codice ATC:** R03D C03

#### Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, comprese le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT) presenti nelle vie aeree umane e provocano diverse azioni, tra le quali broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

#### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto oralmente attivo che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici montelukast, già a partire da dosi di 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista  $\beta$ -adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione

all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili plasmatici periferici sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici. In uno studio separato il trattamento con montelukast ha ridotto in modo significativo gli eosinofili nelle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato).

#### Efficacia clinica e sicurezza

Nel corso di studi condotti sugli adulti montelukast, a un dosaggio di 10 mg una volta al giorno, ha dimostrato di migliorare in modo significativo il FEV<sub>1</sub> mattutino rispetto al placebo (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%) e il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min) e di diminuire in modo significativo 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 dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

Nel corso di studi sugli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dai corticosteroidi per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale al montelukast è stata più rapida, rispetto a beclometasone (200 µg due volte al giorno con un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Tuttavia, rispetto a beclometasone, una percentuale più elevata di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (nella fattispecie, il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane condotto in pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzione respiratoria rispetto al placebo (variazioni percentuali dal basale per FEV<sub>1</sub>: 8,71% vs 4,16%; variazioni dal basale per PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-adrenergici (variazioni 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 nei pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma persistente lieve, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), che era l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito come clinicamente non inferiore.

Sia montelukast sia fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il FEV<sub>1</sub> è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV<sub>1</sub> fra gruppi è risultata -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast e del 2,7% nel gruppo di

trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per via orale, 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 stato significativo: pari a 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 del 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane sugli adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> a un valore entro il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata delle 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> a un valore entro 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.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Montelukast viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C<sub>max</sub> nell'adulto viene raggiunta 2 ore dopo la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e viene diminuita al 63% dall'assunzione di un pasto standard.

### Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre,

24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

#### Biotrasformazione

Montelukast viene ampiamente metabolizzato. Nel corso di studi effettuati con dosi terapeutiche le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non sono state rilevabili allo stato stazionario né nell'adulto né nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il maggior enzima nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 dovrebbero avere un contributo minore anche se itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha dimostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in volontari sani che hanno ricevuto 10 mg al giorno di montelukast. Basandosi sui risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti sull'effetto terapeutico di montelukast è minimale.

#### Eliminazione

Negli adulti sani la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. In seguito alla somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato rilevato nelle feci raccolte per cinque giorni e <0,2% è stato rilevato nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

#### *Altre popolazioni speciali*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast e i suoi metaboliti vengono eliminati per via biliare, non si prevede la necessità di aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione della funzione renale. Non ci sono dati relativi alla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate 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 ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale sono stati: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi effetti si sono verificati a dosi che rappresentavano un'esposizione sistemica >17 volte a quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti avversi sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). Nel corso degli studi sugli animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva a un'esposizione sistemica di oltre 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. In uno studio sulla fertilità condotto su femmine di ratto, a dosi 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. Negli studi condotti sul coniglio a un'esposizione sistemica di oltre 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Nei topi e nei ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (rispettivamente 15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> nei topi e nei ratti). Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana quotidiana raccomandata negli adulti (in base a un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato stabilito che nel topo montelukast non è fototossico per i raggi UVA, UVB o lo spettro visibile della luce a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica).

Montelukast non è risultato mutageno nei test *in vitro* e *in vivo* né oncogeno nel roditore.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa (E463)

Ferro ossido rosso (E172)

Croscarmellosa sodica

Aromatizzante (aroma di ciliegia AP0551, ciliegia Durarome TD0990B [contiene rosso allura, E129])

Aspartame (E951)

Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il medicinale nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

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

Medicinale confezionato in blister in OPA/Alu/PVC/Alu.

Dimensione delle confezioni: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Eventuali quantità di medicinale inutilizzato e i materiali di scarto devono essere smaltiti in osservanza con le vigenti normative locali.

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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse 10 – 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

“5 mg compresse masticabili” 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108186

“5 mg compresse masticabili” 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108198  
“5 mg compresse masticabili” 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108200  
“5 mg compresse masticabili” 15 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108212  
“5 mg compresse masticabili” 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108224  
“5 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108236  
“5 mg compresse masticabili” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108248  
“5 mg compresse masticabili” 49 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108251  
“5 mg compresse masticabili” 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108263  
“5 mg compresse masticabili” 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108275  
“5 mg compresse masticabili” 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108287  
“5 mg compresse masticabili” 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108299  
“5 mg compresse masticabili” 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108301  
“5 mg compresse masticabili” 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108313  
“5 mg compresse masticabili” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108325  
“5 mg compresse masticabili” 140 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108337  
“5 mg compresse masticabili” 200 compresse in blister AL/AL AIC n. 041108349

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

Data della prima autorizzazione: 09/08/2012

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**