

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Biox 4 mg compresse masticabili.
Per bambini da 2 a 5 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile di Biox 4 mg contiene montelukast sodico equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipiente con effetti noti: aspartame (E951) 0,24 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse ovali, biconvesse, di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Biox 4 mg compresse masticabili è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti da 2 a 5 anni di età con asma persistente da lieve a moderata, la cui malattia non è adeguatamente controllata con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

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

Biox 4 mg compresse masticabili è anche indicato nella profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno, da assumere alla sera. Se assunto insieme a del cibo, Biox deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 4 mg non sono state stabilite nella popolazione pediatrica al di sotto dei 2 anni di età. La formulazione di Biox 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei 2 anni di età.

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di Biox sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere Biox 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 da lieve a moderata della funzione epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Biox come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

L'uso di Biox non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente.

Biox come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno un'anamnesi recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1).

Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Biox come profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico

Nei pazienti da 2 a 5 anni, la broncocostrizione indotta dall'esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente che richiede un 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 Biox in relazione ad altri trattamenti per l'asma

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

Altri dosaggi/formulazioni farmaceutiche disponibili

Sono disponibili compresse da 10 mg per adulti da 15 anni di età in su.

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

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere masticata.

4.3 Controindicazioni.

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvisare i pazienti di non usare mai Biox 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 β -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il

paziente abbia bisogno di più inalazioni di β -agonista rispetto al solito, deve rivolgersi al medico non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono Biox, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né 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 valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 4 mg non sono state stabilite nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 2 anni di età.

Biox contiene aspartame.

Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per i pazienti con fenilchetonuria. Si deve tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,24 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva della 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 a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

Interazioni di montelukast con altri medicinali

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP2C8 e in misura meno significativa, di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. La somministrazione concomitante di gemfibrozil e altri potenti inibitori di CYP 2C8 non ha richiesto alcun aggiustamento di routine di montelukast, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti di CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore di CYP 3A4 non ha causato un aumento significativo nell'esposizione sistematica di montelukast.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 tra montelukast e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

Allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast 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 veicoli 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 da 15 anni di età in su
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) 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 di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatriche 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 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 tra 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 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

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

Le reazioni avverse segnalate nell'uso commerciale del farmaco sono elencate nella tabella sotto per sistemi e organi e con il termine specifico per l'esperienza avversa. Le classi di frequenza sono state valutate sulla base di studi clinici rilevanti.

Classificazione per sistemi e organi	Termine di esperienza avversa	Classe di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento delle tendenze al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo oppure ostilità, depressione	Non comune
	tremori	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, 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 (inclusa danno epatico colestatico, epatocellulare e misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	eruzione cutanea‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.	Non comune

connettivo		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia†	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>*Classe di frequenza: definita per ciascun termine di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici. Molto comune: ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$).</p> <p>†Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune in pazienti trattati con montelukast, è stata segnalata come Molto comune anche in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p>‡Questa esperienza avversa, segnalata come Comune in pazienti trattati con montelukast, è stata segnalata come Comune in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing e in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e pazienti pediatriche. 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 sindromi ostruttive delle vie respiratorie, antagonisti dei recettori leucotrieni.

Codice ATC: R03DC03

I cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastcellule 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 basse dosi, 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 β -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, migliorando il controllo clinico dell'asma. In pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato al placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto 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 β -agonisti: -8,70% vs -2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale al montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β -agonisti: -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 da 2 a 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 pediatrici di età compresa fra 6 e 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 "al bisogno" di β -agonisti (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 da 6 a 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 di -2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- Il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata 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 beta-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 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 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 β -agonisti 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 dalla 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 dopo la somministrazione. La C_{max} media è maggiore del 66% ed 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 stazionario è in media 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

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

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel [metabolismo](#) di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti 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 e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

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

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

In topi e in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 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 dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Idrossipropilcellulosa

Aroma di ciliegia consistente in:

- maltodestrina
- gomma arabica
- anisaldeide
- benzaldeide
- cinnamaldeide
- vanillina
- eliotropina
- iononi

Aspartame (E951)

Ferro ossido rosso (E172)

Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni in blister in PA/ALL/PVC e foglio di alluminio in una scatola di cartone:
confezioni da: 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacare S.r.l.
Via Marghera, 29
20149 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“4 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466017

“4 mg compresse masticabili” 56 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466029

“4 mg compresse masticabili” 98 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto A.I.C. di Luglio 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Biox 5 mg compresse masticabili.

Per bambini da 6 a 14 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile di Biox contiene montelukast sodico equivalente a 5 mg di montelukast.

Eccipiente con effetti noti: aspartame (E951) 0,30 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, diametro 9,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Biox 5 mg compresse masticabili è indicato in bambini e adolescenti da 6 a 14 anni di età per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Biox 5 mg compresse masticabili può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 6 a 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 4.2).

Biox 5 mg compresse masticabili è anche indicato nella profilassi dell'asma in pazienti da 6 a 14 anni, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per pazienti pediatrici di 6-14 anni di età è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno, da assumere alla sera. Se assunto insieme a del cibo, Biox deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di Biox sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere Biox 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.

Biox come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

L'uso di Biox non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente.

L'uso di Biox come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno un'anamnesi recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1).

Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

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

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

Altri dosaggi/formulazioni farmaceutiche disponibili

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

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

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere masticata.

4.3 Controindicazioni.

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvisare i pazienti di non usare mai Biox 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 β -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di β -agonista rispetto al solito, deve rivolgersi al medico non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono Filkast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né 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 valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Biox contiene aspartame.

Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per pazienti con fenilchetonuria. Si deve tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,30 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva della 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 a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

Interazioni di montelukast con altri medicinali

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP2C8 e in misura meno significativa, di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. La somministrazione concomitante di gemfibrozil e altri potenti inibitori di CYP 2C8 non ha richiesto alcun aggiustamento di routine di montelukast, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti di CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore di CYP 3A4 non ha causato un aumento significativo nell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 tra montelukast e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

Allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast 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 veicoli 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 dai 15 anni di età in su
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) 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 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 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 pediatrici di età compresa tra 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 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

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

Le reazioni avverse segnalate nell'uso commerciale del farmaco sono elencate nella tabella sotto per sistemi e organi e con il termine specifico per l'esperienza avversa. Le classi di frequenza sono state valutate sulla base di studi clinici rilevanti.

Classificazione per sistemi e organi	Termine di esperienza avversa	Classe di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento delle tendenze al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo oppure ostilità, depressione	Non comune
	tremori	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, 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 (inclusa danno epatico colestatico, epatocellulare e misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	eruzione cutanea‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Classe di frequenza: definita per ciascun termine di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici. Molto comune: ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$).		
†Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune in pazienti trattati con montelukast, è stata		

segnalata come Molto comune anche in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.
‡ Questa esperienza avversa, segnalata come Comune in pazienti trattati con montelukast, è stata segnalata come Comune in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing e in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e pazienti pediatriche. 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 sindromi 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 mastcellule 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 basse dosi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β- 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 pediatriche. 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, migliorando il controllo clinico dell'asma. In pazienti adulti e pediatriche da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato al placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto 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 beta-agonisti: -8,70% vs -2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale al montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β -agonisti: -28,28% vs -43,89%).

Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche da 2 a 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 8 settimane su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 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 "al bisogno" di β -agonisti (variazione dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 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 di -2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- Il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra

medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata 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 beta-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 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 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 β-agonisti 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 dalla 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 dopo la somministrazione. La C_{max} media è maggiore del 66% ed 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 stazionario è in media 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

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

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel [metabolismo](#) di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti 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 e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

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

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

In topi e in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 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 dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Idrossipropilcellulosa

Aroma di ciliegia consistente in:

- maltodestrina
- gomma arabica
- anisaldeide
- benzaldeide
- cinnamaldeide
- vanillina
- eliotropina
- ioni

Aspartame (E951)

Ferro ossido rosso (E172)

Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni in blister in PA/ALL/PVC e foglio di alluminio in una scatola di cartone:
confezioni da: 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmacare S.r.l.

Via Marghera, 29

20149 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“5 mg compresse masticabili” 28 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466043

“5 mg compresse masticabili” 56 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466056

“5 mg compresse masticabili” 98 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC 040466068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Decreto A.I.C. di Luglio 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco