

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa masticabile contiene 2,0 mg di aspartame (E951)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Comprese di colore variabile da bianco a crema, ovali, biconvesse 9,5 mm x 4,9 mm, con "M" impresso su di un lato e "MS1" impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Mylan 4 mg è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti di età dai 2 ai 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

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

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili è anche indicato per la profilassi dell'asma nei pazienti a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

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

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera.

Entro questa fascia di età non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

La somministrazione di Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili non è raccomandata in pazienti al di sotto dei 2 anni. Le compresse devono essere masticate prima di essere deglutite. Per i bambini che hanno problemi ad assumere una tavoletta masticabile, sono disponibili altre forme farmaceutiche: come ad esempio una formulazione in granuli.

Raccomandazioni generali. L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere **Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili** 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 sono disponibili dati sui pazienti con grave compromissione epatica. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Montelukast 4 mg Mylan come profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:

Nei pazienti di 2-5 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 una risposta soddisfacente, non viene raggiunta, una terapia aggiuntiva o differente deve essere considerata.

Terapia con Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili in relazione ad altri trattamenti per l'asma.

Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, **Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili** non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili compresse da 10 mg per pazienti adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 15 anni

Popolazione pediatrica

Non somministrare **Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili** a bambini di età inferiore ai 2 anni. La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 4 mg di montelukast non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

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

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

Metodo di somministrazione:

Per via orale.

Se assunto in corrispondenza di un pasto, **Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili** deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo di esso.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare il paziente di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista beta-adrenergico per via inalatoria a breve durata d'azione. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente alla terapia corticosteroidica per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati a volte associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Tuttavia una relazione causale con gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni non è stata stabilita. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 1.12 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbitale. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e in misura minore del dal 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 sia del 2C9) il gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica al montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale per un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* non sono prevedibili interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, ha dato luogo ad un aumento non significativo dell'esposizione sistemica al montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

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

Montelukast Mylan 4 mg compresse masticabili può essere usato dalle madri che allattano il loro figlio al seno solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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 e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato nell'ambito di studi clinici in pazienti con asma persistente come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni e
- Compresse masticabili da 4 mg in circa 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 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 di età

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente ($\geq 1/100$ 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 e adolescenti 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 numero limitato 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 pazienti per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione sono elencate nella tabella che segue per classi di organi e sistemi e per termine specifico della reazione avversa. Le categorie di frequenze sono state stimate in base ai relativi studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza *
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (incluse irritabilità, irrequietezza, tremore [§])	Non comune
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria	Rara
	Allucinazioni, disorientamento,	Molto rara

	pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	Secchezza delle fauci, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (danno epatico colestatico, epatocellulare e misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash‡	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito,	Non comune
	Angioedema	Rara
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia‡	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema,	Non comune
<p>*Categorie di frequenze definite per ogni reazione avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto rara ($< 1/10.000$).</p> <p>‡ Questa reazione avversa riportata come molto comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riportata come molto comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p>‡ Questa reazione avversa riportata come comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riportata come comune anche nei pazienti trattati con placebo negli 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: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti in dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Sono state riportate segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi 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.

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: Antagonisti dei recettori leucotrienici, codice ATC: R03D C03

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti beta-adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5.43%

vs 1.04% -; uso di agonisti beta-adrenergici: -8.70% vs 2.64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7.49% vs 13.3% -; uso di agonisti beta-adrenergici: -28.28% vs -43.89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di 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 controllato con placebo in pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni di età che avevano asma intermittente, ma che non avevano l'asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato nel corso di un periodo di 12 mesi, o secondo un regime di monosomministrazione giornaliera di 4 mg o come una serie di cicli di 12 giorni ciascuno iniziato all'insorgenza di un episodio di sintomi intermittenti. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo nel numero di episodi asmatici culminanti in un attacco asmatico, definite come un episodio asmatico che ha richiesto l'utilizzo di risorse sanitarie come una visita medica ambulatoriale non programmata, visita al pronto soccorso o in ospedale o trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

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

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario dello studio. 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 pre-definito per essere clinicamente non inferiore.

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

il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

La percentuale di giorni con uso di 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 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 stato significativo: 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 significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto 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'acido acetilsalicilico che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato

indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è l'enzima più importante nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 possono dare un contributo minore, benché l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4 ha mostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast/die. Sulla base di risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0.2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti

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

A dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, in granuli

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosio sodico

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Silice colloidale anidra

Aspartame (E 951)

Aroma ciliegia 501027 AP 0551 (contiene maltodestrine di mais, alcol benzilico (E 1519), trietilcitrato (E 1505)).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister: 3 anni

Flacone HDPE: 3 anni. Una volta aperto usare entro 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni blister PA alluminio/ PE-alluminio contenenti 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 o 200 compresse.

Confezioni blister monodose perforato PA/alluminio/PE-alluminio in astuccio contenente 28x1 compresse

Flaconi in HDPE di colore bianco con tappo in PP opaco contenente cotone idrofilo e una tanica disidratante in confezioni con 28, 56, 100, 112, 200 & 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20

20124 Milano – Italia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041042019 - "4 Mg Compresse Masticabili" 7 Compresse In Blister Al/Al
041042021 - "4 Mg Compresse Masticabili" 10 Compresse In Blister Al/Al
041042033 - "4 Mg Compresse Masticabili" 14 Compresse In Blister Al/Al
041042045 - "4 Mg Compresse Masticabili" 20 Compresse In Blister Al/Al
041042058 - "4 Mg Compresse Masticabili" 28 Compresse In Blister Al/Al
041042060 - "4 Mg Compresse Masticabili" 30 Compresse In Blister Al/Al
041042072 - "4 Mg Compresse Masticabili" 50 Compresse In Blister Al/Al
041042084 - "4 Mg Compresse Masticabili" 56 Compresse In Blister Al/Al
041042096 - "4 Mg Compresse Masticabili" 98 Compresse In Blister Al/Al
041042108 - "4 Mg Compresse Masticabili" 100 Compresse In Blister Al/Al
041042110 - "4 Mg Compresse Masticabili" 112 Compresse In Blister Al/Al
041042122 - "4 Mg Compresse Masticabili" 200 Compresse In Blister Al/Al
041042134 - "4 Mg Compresse Masticabili" 28 Compresse In Flacone Hdpe
041042146 - "4 Mg Compresse Masticabili" 56 Compresse In Flacone Hdpe
041042159 - "4 Mg Compresse Masticabili" 100 Compresse In Flacone Hdpe
041042161 - "4 Mg Compresse Masticabili" 112 Compresse In Flacone Hdpe
041042173 - "4 Mg Compresse Masticabili" 200 Compresse In Flacone Hdpe
041042185 - "4 Mg Compresse Masticabili" 500 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast.

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa masticabile contiene 2,0 mg di aspartame (E951)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Comprese di colore variabile da bianco a crema, rotonde, biconvesse, diametro di 7,2 mm, con "M" impresso su di un lato e "MS2" impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti di età dai 6 ai 14 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti di età dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili è anche indicato per la profilassi dell'asma nei pazienti di età dai 6 ai 14 anni laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera.

Entro questa fascia di età non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

Raccomandazioni generali. L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere **Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili** 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 sono disponibili dati sui pazienti con grave compromissione epatica. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Terapia con Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili in relazione ad altri trattamenti per l'asma.

Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, *Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili* non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili compresse da 10 mg per pazienti adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 15 anni

Popolazione pediatrica

Non somministrare *Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili* a bambini di età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 5 mg di montelukast non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

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

Sono disponibili granuli da 4 mg per pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni.

Metodo di somministrazione

Per via orale.

Le compresse devono essere masticate prima di essere deglutite. Se assunto in corrispondenza di un pasto, *Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili* deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo di esso.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare il paziente di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista beta-adrenergico per via inalatoria a breve durata d'azione. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente alla terapia corticosteroidica per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi, sono stati a volte associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Tuttavia una relazione causale con gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni non è stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 1.12 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbitale. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9, come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e in misura minore del dal 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 sia del 2C9) il gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica al montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* non sono prevedibili interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, ha dato luogo ad un aumento non significativo dell'esposizione sistemica al montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

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

Montelukast Mylan 5 mg compresse masticabili può essere usato dalle madri che allattano il loro figlio al seno solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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 e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato nell'ambito di studi clinici in pazienti con asma persistente come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni

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

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti e adolescenti 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)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato 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.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione sono elencate nella tabella che segue per classi di organi e sistemi e per termine specifico della reazione avversa. Le categorie di frequenze sono state stimate in base ai relativi studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza *
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (incluse irritabilità, irrequietezza, tremore [§])	Non comune
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria	Rara
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	Secchezza delle fauci, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (danno epatico colestatico, epatocellulare e misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash‡	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito,	Non comune
	Angioedema	Rara
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico 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

*Categorie di frequenze definite per ogni reazione avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto rara ($< 1/10.000$).

† Questa reazione avversa riportata come molto comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riportata come molto comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.

‡ Questa reazione avversa riportata come comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riportata come comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.

§ Categoria di frequenza: raro

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

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

Sono state riportate segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi 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.

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: Antagonisti dei recettori leucotrienici, codice ATC: R03D C03

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista betaadrenergico 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 circolo periferico durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti beta-adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5.43% vs 1.04% -; uso di agonisti beta-adrenergici: -8.70% vs 2.64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7.49% vs 13.3% -; uso di agonisti beta-adrenergici: -28.28% vs -43.89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario dello studio. 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 pre-definito per essere clinicamente non inferiore.

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

il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

La percentuale di giorni con uso di 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 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 stato significativo: 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 significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto 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'acido acetilsalicilico, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β -adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è l'enzima più importante nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 possono dare un contributo minore, benché l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4 ha mostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast/die. Sulla base di risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0.2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti

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

A dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, in granuli
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosio sodico
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Aspartame (E 951)
Aroma ciliegia 501027 AP 0551 (contiene maltodestrine di mais, alcol benzilico (E 1519), trietilcitrato (E 1505)).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister: 3 anni.
Flacone HDPE: 3 anni una volta aperto usare entro 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni blister PA/alluminio/PE-alluminio contenenti 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 o 200 compresse.

Confezioni blister monodose perforato PA/alluminio/PE-alluminio in astuccio contenente 28x1 compresse

Flaconi in HDPE di colore bianco con tappo in PP opaco contenente cotone idrofilo e una tanica disidratante in confezioni con 28, 56, 100, 112, 200 & 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato od il materiale di scarto ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano - Italia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041042197 - "5 Mg Compresse Masticabili" 7 Compresse In Blister Al/Al
041042209 - "5 Mg Compresse Masticabili" 10 Compresse In Blister Al/Al
041042211 - "5 Mg Compresse Masticabili" 14 Compresse In Blister Al/Al

041042223 - "5 Mg Compresse Masticabili" 20 Compresse In Blister Al/Al
041042235 - "5 Mg Compresse Masticabili" 28 Compresse In Blister Al/Al
041042247 - "5 Mg Compresse Masticabili" 30 Compresse In Blister Al/Al
041042250 - "5 Mg Compresse Masticabili" 50 Compresse In Blister Al/Al
041042262 - "5 Mg Compresse Masticabili" 56 Compresse In Blister Al/Al
041042274 - "5 Mg Compresse Masticabili" 98 Compresse In Blister Al/Al
041042286 - "5 Mg Compresse Masticabili" 100 Compresse In Blister Al/Al
041042298 - "5 Mg Compresse Masticabili" 112 Compresse In Blister Al/Al
041042300 - "5 Mg Compresse Masticabili" 200 Compresse In Blister Al/Al
041042312 - "5 Mg Compresse Masticabili" 28 Compresse In Flacone Hdpe
041042324 - "5 Mg Compresse Masticabili" 56 Compresse In Flacone Hdpe
041042336 - "5 Mg Compresse Masticabili" 100 Compresse In Flacone Hdpe
041042348 - "5 Mg Compresse Masticabili" 112 Compresse In Flacone Hdpe
041042351 - "5 Mg Compresse Masticabili" 200 Compresse In Flacone Hdpe
041042363 - "5 Mg Compresse Masticabili" 500 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO