

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST PENZA 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10,4 mg di montelukast sodico equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 103,47 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse rivestite con film di 10 mg sono di color pesca e biconvesse con il codice M10 stampato su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MONTELUKAST PENZA 10 mg compresse rivestite con film è indicato per adulti e adolescenti dai 15 anni di età per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Nei pazienti asmatici per cui il montelukast è indicato per l'asma, MONTELUKAST PENZA 10 mg compresse rivestite con film può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica.

MONTELUKAST PENZA 10 mg compresse rivestite con film è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di MONTELUKAST PENZA sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno.

MONTELUKAST PENZA può essere assunto con o senza cibo.

Avvisare il paziente di continuare ad assumere MONTELUKAST PENZA anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

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

Terapia con MONTELUKAST PENZA in relazione ad altri trattamenti per l'asma

MONTELUKAST PENZA può essere aggiunto al regime terapeutico in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria : il trattamento con montelukast può essere usato come terapia aggiuntiva laddove altri agenti come i corticosteroidi per via inalatoria in aggiunta agli agonisti β -adrenergici ad azione rapida da usare "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato. MONTELUKAST PENZA non è una terapia sostitutiva dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

MONTELUKAST PENZA non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale. Non ci sono dati che dimostrino che la dose orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia

sistemica corticosteroidea. Questi casi, sono stati talvolta associati con la riduzione o con l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né confermata. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono MONTELUKAST PENZA sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con MONTELUKAST PENZA.

MONTELUKAST PENZA contiene 103,47 mg di lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

MONTELUKAST PENZA 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 medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) 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).

4.6 Fertilità, gravidanza ed 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 (es. difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale. MONTELUKAST PENZA può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte delle donne durante l'allattamento. MONTELUKAST PENZA 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 PENZA interferisca con la capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età ≥ 15 anni
- compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti asmatici adulti di età ≥ 15 anni con rinite allergica stagionale.
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.

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)
Patologie del sistema	cefalea	cefalea

nervoso		
Patologie gastrointestinali	dolore addominale	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un limitato numero di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Esperienza Post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza *
Infezione e infestazione	Infezione del tratto respiratorio superiore †	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, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo, e ostilità, depressione.	Non comune
	Tremore	Rara
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
	Epistassi	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
Patologie gastrointestinali	Bocca secca, dispepsia	Non comune
	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
Patologie epatobiliari	epatite (inclusa colestatica, epatocellulare e danno	Molto rara

	epatico).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [‡]	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito,	Non comune
	Angioedema	Rara
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
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
<p>*Categoria della frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel data base degli studi clinici. Molto Comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non Comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), Molto Rara ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]Questa reazione avversa, riportata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche riportata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p>[‡]Questa reazione avversa, riportata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa 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 cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonista dei recettori leucotrienici
Codice ATC: R03D C03

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). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT1) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le miocellule lisce ed i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili ed alcune cellule staminali della linea mieloide). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare, ed il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale a seguito della esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associate con i sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree ed i sintomi di ostruzione nasale.

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

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

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV1: 5,43% vs 1,04% e

dell'uso di agonisti β -adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 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 agonisti β -adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

In uno studio di 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 del PEFr antimeridiano 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 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (EIB: exercise-induced bronchoconstriction) (riduzione massima del FEV1: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 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 mono-somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il

trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV1: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β -adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo. Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

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 radio-marcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino. Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione:

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzione 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 compromissione della funzione renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato dimostrato che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina,
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica,
Magnesio stearato

Rivestimento:

Polivinil Alcol- parzialmente idrolizzato

Talco

Titanio diossido (E-171)

Macrogol/PEG3350

Ossido di ferro giallo (E-172)

Ossido di ferro rosso (E-172)

6.2 Incompatibilita'

Non pertinente.

6.3 Periodo di validita'

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale temperatura di conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Blister Alluminio- Alluminio confezionati in astuccio di cartone di 14, 28, e 98
compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A
Via Ippolito Rosellini 12,
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042125070 10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 14 COMPRESSE IN
BLISTER AL/AL

AIC n. 042125082 10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 28 COMPRESSE IN
BLISTER AL/AL

AIC n. 042125094 10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 98 COMPRESSE IN
BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST PENZA 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 5,20 mg di montelukast sodico equivalente a 5 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa masticabile contiene 3,00 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Le compresse masticabili di 5 mg sono di colore rosa e biconvesse con il codice M5 stampato su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MONTELUKAST PENZA 5 mg compresse masticabili è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti dai 6 ai 14 anni di età con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -

adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, MONTELUKAST PENZA deve essere assunto o 1 ora prima o 2 ore dopo di esso. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Raccomandazioni generali:

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

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

MONTELUKAST PENZA come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

L'uso di MONTELUKAST PENZA non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L'uso di MONTELUKAST PENZA 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, con funzione polmonare normale fra gli episodi. 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 PENZA in relazione ad altri trattamenti per l'asma

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

Bambini e adolescenti (con meno di 18 anni di età): l'uso di MONTELUKAST PENZA compresse masticabili non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Sono disponibili compresse da 10 mg per adulti al di sopra dei 15 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

MONTELUKAST PENZA non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale. Non ci sono dati che dimostrino che la dose orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o con l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né confermata. 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.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono MONTELUKAST PENZA sono stati segnalati eventi

neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con MONTELUKAST PENZA.

MONTELUKAST PENZA contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

MONTELUKAST PENZA 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 medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) 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).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (es. difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale. MONTELUKAST PENZA può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

latte delle donne durante l'allattamento. MONTELUKAST PENZA 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 PENZA interferisca con la capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

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

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti dai 15 anni di età in su,
- 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 (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)
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 limitato numero di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Esperienza Post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza *
--------------------------------------	------------------	--------------------------

Infezione e infestazione	Infezione del tratto respiratorio superiore [†]	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, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione.	Non comune
	Tremore	Rara
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi. (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Diarrea [‡] , nausea [‡] , vomito [‡]	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (inclusa colestatica,epatocellulare e danno epatico).	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [‡]	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito,	Non comune
	Angioedema	Rara
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia [‡]	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema.	Non comune
*Categoria della frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel data base degli studi clinici. Molto Comune (≥1/10), Comune (≥1/100 a <1/10), Non Comune (≥1/1000 a <1/100), Rara (≥1/10,000 a <1/1000), Molto Rara (<1/10,000).		
[†] Questa reazione avversa, riportata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche riportata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.		

[‡]Questa reazione avversa, riportata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa 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 cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonista dei recettori leucotrienici

Codice ATC: R03D C03

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 bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato

additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene.

Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In un altro studio, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%).

È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 mcg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta). In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFr antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni senza necessità di terapia d'urgenza (RFDs: asthma rescue-free days) - endpoint primario. La percentuale media di

RFDs 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: least square) riferita alla percentuale di RFDs è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un CI 95% di -4,7, -0,9), ma entro i limiti pre-definiti 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 CI 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio 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 CI 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 CI 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 (CI 95%) pari a 1,38 (1,04, 1,84).
- la percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata 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 CI 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 (EIB: exercise-induced bronchoconstriction) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono-somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo

miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β -adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo. Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

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 radio-marcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino. Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione:

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti

con compromissione della funzione 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 compromissione della funzione renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali. In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato dimostrato che nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Cellulosa microcristallina,
Mannitolo,
Croscarmellosa sodica,
Aspartame,
Ossido di ferro rosso (E-172)

Magnesio stearato
Aroma di ciliegia [amido di maltodestrina, cibo modificato (mais ceroso), aroma artificiale, triacetina, benzil alcol].

6.2 Incompatibilita'

Non pertinente.

6.3 Periodo di validita'

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale temperatura di conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Blister Alluminio- Alluminio confezionati in astuccio di cartone di 14, 28, e 98
compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A
Via Ippolito Rosellini 12,
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042125043 5MG COMPRESSE MASTICABILI 14 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

AIC n. 042125056 5MG COMPRESSE MASTICABILI 28 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

AIC n. 042125068 5MG COMPRESSE MASTICABILI 98 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST PENSA 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 4,16 mg di montelukast sodico equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa masticabile contiene 2,40 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Le compresse masticabili di 4 mg sono di colore rosa e biconvesse con il codice M4 stampato su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

MONTELUKAST PENSA 4 mg compresse masticabili è anche indicato per la profilassi dell'asma per i pazienti dai 2 ai 5 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. La dose per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, MONTELUKAST PENSA deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo di esso. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose. MONTELUKAST PENSA 4 mg compresse masticabili non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età.

Raccomandazioni generali:

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

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

MONTELUKAST PENZA come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:

L'uso di MONTELUKAST PENZA non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L'uso di MONTELUKAST PENZA 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, con funzione polmonare normale fra gli episodi. 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 PENZA come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:

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

Terapia con MONTELUKAST PENZA in relazione ad altri trattamenti per l'asma

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

Bambini e adolescenti (con meno di 18 anni di età): l'uso di MONTELUKAST PENZA compresse masticabili non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Sono disponibili compresse da 10 mg per adulti al di sopra dei 15 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

MONTELUKAST PENZA non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale. Non ci sono dati che dimostrino che la dose orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o con l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né confermata. 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.

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono MONTELUKAST PENZA sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere

istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con MONTELUKAST PENZA.

MONTELUKAST PENZA contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

MONTELUKAST PENZA 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 medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) 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).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (es. difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale. MONTELUKAST PENZA può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte delle donne durante l'allattamento. MONTELUKAST PENZA 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 PENSA interferisca con la capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

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

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti dai 15 anni di età in su,
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni,
- compresse masticabili da 4 mg in circa 851 pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni di età.

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

- 4 mg granulato e compresse masticabili in 1038 pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni d'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 pediatrici di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

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

Esperienza Post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza *
Infezione e infestazione	Infezione del tratto respiratorio superiore †	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, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione.	Non comune
	Tremore	Rara
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie gastrointestinali	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto).	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ‡	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito,	Non comune
	Angioedema	Rara

	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
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
<p>*Categoria della frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto Comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non Comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), Molto Rara ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]Questa reazione avversa, riportata come Molto Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata anche riportata come Molto Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p>[‡]Questa reazione avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune anche nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo 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 cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonista dei recettori leucotrienici

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastocellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT), rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4 . La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene.

Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In un altro studio, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma. In studi negli adulti, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, rispetto al placebo, migliora significativamente il FEV_1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (peak expiratory flow rate 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 FEV_1 : 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β -adrenergici: -8,70% vs 2,64%).

È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 mcg 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 FEV_1 : 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β -adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV_1 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 i 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 exacerbation episodes) 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 da 6 mesi a 5 anni di età che avevano presentato asma intermittente, ma non avevano l'asma persistente, il trattamento con montelukast è stato effettuato per un periodo di 12 mesi, o, somministrati una volta al giorno 4 mg o con una serie di 12 - corsi diurni che venivano avviati quando iniziava un episodio di sintomo. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo, nel numero di episodi di asma che culminano in un attacco d'asma, definito come un episodio di asma quello che richiede l'utilizzo di risorse sanitarie come ad esempio una visita non programmata in uno studio medico, pronto soccorso, o ospedale o il trattamento orale, endovena, intramuscolare con corticosteroidi.

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 del PEF_R antimeridiano 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'aumentare la percentuale di giorni senza necessità di terapia d'urgenza (RFDs: asthma rescue-free days) - endpoint primario. La percentuale media di asma RFDs 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: least square) riferita alla percentuale di RFDs è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un CI 95% di -4,7, -0,9) ma entro i limiti pre-definiti 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 CI 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio 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 CI 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 CI 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 (CI 95%) pari a 1,38 (1,04, 1,84).
- la percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata 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 CI 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 (EIB: exercise-induced bronchoconstriction) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono-somministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo. Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard. Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione:

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato 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 radio-marcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino. Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione:

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzione 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 compromissione della funzione renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato dimostrato che nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Cellulosa microcristallina,
Mannitolo,
Croscarmellosa sodica,
Aspartame,
Ossido di ferro rosso (E-172)

Magnesio stearato
Aroma di ciliegia [amido di maltodestrina, cibo modificato (mais ceroso), aroma artificiale, triacetina, benzil alcol].

6.2 Incompatibilita'

Non pertinente.

6.3 Periodo di validita'

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale temperatura di conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Blister Alluminio- Alluminio confezionati in astuccio di cartone di 14, 28, e 98
compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A
Via Ippolito Rosellini 12,
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042125017 4MG COMPRESSE MASTICABILI 14 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

AIC n. 042125029 4MG COMPRESSE MASTICABILI 28 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

AIC n. 042125031 4MG COMPRESSE MASTICABILI 98 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO