

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE del PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

[Per Montelukast Siegfried 4 mg DE/H/1888/001/DC]

Montelukast Siegfried 4 mg
Compresse masticabili

[Per Montelukast Siegfried 5 mg DE/H/1888/002/DC]

Montelukast Siegfried 5 mg
Compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Una compressa masticabile Montelukast Siegfried 4 mg contiene 4.16 mg di montelukast sodico equivalenti a 4 mg di montelukast.

Eccipienti: Aspartame (E 951) 0.8 mg / compressa masticabile.

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

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

Una compressa masticabile Montelukast Siegfried 5 mg contiene 5.2 mg di montelukast sodico che corrispondono a 5 mg di montelukast.

Eccipienti: Aspartame (E 951) 0.8 mg / compressa masticabile

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili sono compresse rosa marmorate, rotonde, bipiane con "M4" inciso su di un lato.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

Montelukast Siegfried 5 mg compresse masticabili sono compresse rosa marmorate, rotonde, bipiane con "M5" inciso su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Montelukast Siegfried 4 mg è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti da 2 a 5 anni con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali beta-agonisti *short-acting* forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Siegfried 4 mg può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a bassa dose per i pazienti da 2 a 5 anni con asma persistente lieve che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Siegfried 4 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma per i pazienti da 2 anni in su nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

Montelukast Siegfried 5 mg è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti da 6 a 14 anni con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali beta-agonisti *short-acting* forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Siegfried 5 mg può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a basso dosaggio per i pazienti da 6 a 14 anni con asma persistente lieve che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Siegfried 5 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma per i pazienti da 6 a 14 anni nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Questo medicinale dovrebbe essere somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. La posologia per pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età è una compressa masticabile Montelukast Siegfried 4 mg da prendere una volta al giorno la sera. La compressa dovrebbe essere masticata e deglutita. Si raccomanda di bere subito dopo un po' d'acqua dopo.

Se assunto in concomitanza al cibo, Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili deve essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo.

Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età.

La formulazione di Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili non è raccomandata sotto i 2 anni di età.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

La posologia per pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età è una compressa masticabile Montelukast Siegfried 5 mg da prendere una volta al giorno la sera. La compressa dovrebbe essere masticata e deglutita. Si raccomanda di bere un po' d'acqua dopo.

Se assunto in concomitanza al cibo, Montelukast Siegfried 5 mg compresse masticabili deve essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo.

Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età.

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di Montelukast Siegfried sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti dovrebbe essere consigliato di continuare ad assumere Montelukast Siegfried anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora. Montelukast Siegfried non deve essere assunto contemporaneamente ad altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo, montelukast.

Non è necessaria una correzione del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

Montelukast Siegfried come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi da inalazione a basso dosaggio per l'asma lieve persistente:

Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), è necessario valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema a gradino per la terapia asmatica. I pazienti dovrebbero essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

[Solo per Montelukast Siegfried 4 mg]

Montelukast Siegfried come profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni nei quali la componente predominante è la broncoostrizione indotta da esercizio fisico:

Nei pazienti da 2 a 5 anni, la broncoostrizione indotta da esercizio fisico può essere la manifestazione predominante di un'asma persistente che richiede il trattamento con corticosteroidi inalati. Lo stato dei pazienti deve essere valutato dopo 2 o 4 settimane di trattamento con il montelukast. Se non si ottiene una risposta soddisfacente, è necessario prendere in considerazione una terapia aggiuntiva o diversa.

Terapia con Montelukast Siegfried in relazione ad altri trattamenti per l'asma:

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

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Altri dosaggi/forme farmaceutiche disponibili:

Montelukast Siegfried 10 mg compresse rivestite con film sono disponibili per adolescenti con più di 15 anni e per adulti.

Montelukast Siegfried 5 mg compresse masticabili sono disponibili per pazienti pediatriche da 6 a 14 anni.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

Altri dosaggi/forme farmaceutiche disponibili:

Montelukast Siegfried 10 mg compresse rivestite con film sono disponibili per adolescenti con più di 15 anni e per adulti.

Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili sono disponibili per pazienti pediatriche da 2 a 5 anni.

La formulazione Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei due anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere informati di non usare mai il montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un beta-agonista *short-acting* da inalazione. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino più inalazioni di beta-agonisti *short-acting* del solito.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi orali o da inalazione.

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi orali possono essere ridotti quando si assume contemporaneamente il montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui il montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Di solito, ma non sempre, questi casi sono stati associati alla riduzione o cessazione di terapia con corticosteroidi orali. La possibilità che gli antagonisti del recettore dei leucotrieni possano essere associati allo sviluppo della sindrome di Churg-Strauss non può essere né esclusa né stabilita. Il medico generico deve essere informato in caso di eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si manifestano nei pazienti. Lo stato dei pazienti in cui si manifestano questi sintomi dovrebbe essere valutato nuovamente e i loro regimi di cura rivisti.

I pazienti con intolleranza agli analgesici devono evitare di assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei mentre prendono il montelukast.

[Per Montelukast Siegfried 4 mg]

Montelukast Siegfried 4 mg contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg]

Montelukast Siegfried 5 mg contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarina.

L'area sottostante la curva di concentrazione nel plasma (AUC) per il montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenorbitolo. Poiché il montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, è opportuno prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando il montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, come fenitoina, fenorbitolo e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che il montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Comunque, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardanti montelukast e rosiglitazone (un substrato *probe* che rappresenta i farmaci metabolizzati in primo luogo da CYP 2C8) hanno dimostrato che il montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che il montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili dalle banche dati di gravidanza non indicano una relazione causale tra il montelukast e le malformazioni (cioè difetti agli arti) che sono stati di rado riferiti nella fase post-marketing in tutto il mondo.

Montelukast può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

Uso durante l'allattamento

Studi in ratti hanno mostrato che il montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se il montelukast sia secreto nel latte umano.

Montelukast può essere usato in madri in allattamento solo se è da considerarsi strettamente necessario.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Non si ritiene che il montelukast influenzi la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, in casi molto rari, singoli individui hanno riportato sonnolenza e vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare il verificarsi degli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1,000$ fino a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ fino a $< 1/1,000$
Molto raro	$< 1/10,000$
Non noto	La frequenza non può essere determinata dai dati disponibili.

Il montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti da 15 anni di età in poi
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

I seguenti effetti indesiderati correlati al farmaco in studi clinici sono stati riportati comunemente ($>1/100$ fino a $<1/10$) in pazienti trattati con il montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi da 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio da 12 settimane; n=461) (uno studio da 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	mal di testa	mal di testa	
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione			sete

Con un trattamento prolungato negli studi clinici con un numero limitato di pazienti di durata fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

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

Nell'uso post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico: aumentata tendenza all'emorragia.

Disturbi al sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità incluse anafilassi, infiltrazione eosinofila epatica.

Disturbi psichiatrici: strani sogni inclusi incubi, allucinazioni, insonnia, irritabilità, senso di ansia, irrequietezza, agitazione e comportamento aggressivo, tremore, depressione, pensieri e azioni suicidi (in casi molto rari)

Patologie del sistema nervoso: capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.

Patologie cardiache: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: epistassi.

Patologie gastrointestinali: diarrea, bocca secca, dispepsia, nausea, vomito.

Patologie epatobiliari: livelli elevati di transaminasi nel siero (ALT, AST), epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, contusioni, orticaria, prurito, rash, eritema nodoso.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia/affaticamento, malessere, edema, piressia.

Durante il trattamento con il montelukast in pazienti asmatici, sono stati riportati casi molti rari della sindrome di Churg-Struss (CSS) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche riguardo il trattamento del sovradosaggio con il montelukast. Negli studi sull'asma cronica, il montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con il montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono report di adulti e bambini con una dose pari a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte dei report di sovradosaggio. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiasmatici per uso sistemico, Antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Il montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT₁ con elevata affinità e selettività.

Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD₄ a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV₁ mattutino (cambiamento del 10.4% contro il 2.7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFr) (cambiamento di 24.5 l/min contro 3.3 l/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di -26.1 % contro -4.6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV₁: 5.43% rispetto a 1.04%; uso del beta-agonista: -8.70% rispetto a +2.64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV₁: 7.9% rispetto a 13.3%; uso del beta-agonista: -28.8% rispetto a -43.89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV₁ di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV₁: cambiamento dal valore di base di 8.71% rispetto a 4.16%; AM PEFr: cambiamento dal valore di base di 27.9 L/min rispetto a 17.8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del beta-agonista (cambiamento di -11.7% rispetto a +8.2% del valore di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD – *Rescue-free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61.6% all'84.0% nel gruppo montelukast e dal 60.9% all'86.7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*least square*, LS) è stato statisticamente significativo (2.8 % con un 95 % IC di - 4.7, - 0.9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore.

Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

- FEV₁ è aumentato da 1.831 a 2.091 nel gruppo montelukast e da 1.851 a 2.141 nel gruppo fluticasone. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0.021 con un 95% IC di -0.06, 0.02. L'incremento medio dal valore di base in % prevista di FEV₁ è stato di 0.6% nel gruppo di trattamento con il montelukast, e di 2.7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di FEV₁ è stata di -2.2% con un 95% IC di -3.6, -0.7.
- La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-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 i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2.7% con 95% IC di 0.9, 4.5.
- La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32.2% nel gruppo montelukast e 25.6% nel gruppo fluticasone, con *odds ratio* (IC 95%) significativo: uguale a 1.38 (1.04, 1.84).
- La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17.8% nel gruppo montelukast e 10.5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7.3 con un 95% IC di 2.9; 11.7.

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha migliorato, in confronto al placebo, i parametri di controllo dell'asma, indipendentemente dalla concomitante terapia di controllo (corticosteroidi da inalazione/nebulizzazione o sodio cromoglicato da inalazione/nebulizzazione). Il 60% dei pazienti non era sottoposto ad alcuna terapia di controllo. Rispetto al placebo, il montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, dispnea, problemi respiratori e limitazione delle attività) e i sintomi notturni. In riferimento al placebo, il montelukast ha inoltre diminuito l'uso necessario del beta-agonista e del corticosteroide in casi di emergenza dovuto al peggioramento dell'asma. I pazienti a cui è stato somministrato il montelukast hanno avuto più giorni senza sintomi di asma rispetto a quelli cui veniva dato il placebo. L'effetto del trattamento è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo su pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve ed episodiche esacerbazioni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha ridotto significativamente ($p \leq 0.001$) il tasso annuale di episodi di esacerbazione (EE) da asma, in confronto al placebo (rispettivamente 1.60 EE e 2.34 EE), [EE definito come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'assunzione di beta-agonisti, o corticosteroidi (per via orale o inalati), o l'ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione degli EE annuali è stata di 31.9%, con un 95% IC di 16.9, 44.1.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV₁: 22.33% per il montelukast rispetto a 32.40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV₁: 44.22 min contro 60.64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV₁: 18.27% rispetto a 26.11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV₁: 17.76 min rispetto a 27.98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV₁: cambiamento

dal valore di base 8.55 % rispetto a - 1.74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base - 27.78 % vs. 2.09 %).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio di concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) è raggiunto dopo 3 ore (T_{max}) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate e gli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

Dopo la somministrazione di una compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno, C_{max} è raggiunta 2 ore dopo la somministrazione. Il valore medio di C_{max} è 66% ed è superiore così come il valore medio di C_{min} è minore rispetto ad adulti che ricevono una compressa rivestita con film da 10 mg.

Distribuzione:

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di *steady-state* il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attorno alla barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

Il montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti del montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di *steady-state* sia negli adulti che nei bambini.

Studi *in vitro* su microsomi del fegato umano, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 prendono parte al metabolismo del montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni nel plasma terapeutico del montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico del montelukast è minimo.

Eliminazione:

La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci per 5 giorni < 0.2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti:

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza renale da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose adulta raccomandata), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità animale, sono state osservate in ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi alterazioni biochimiche minori del siero, che in natura sono transienti. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica).

In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m² e 30000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg).

È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Il montelukast non è stato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nelle specie rodenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo,
Cellulosa microcristallina,
Iprolosa (E 463),
Croscarmellosa sodica,
Ferro Ossido rosso (E 172),
Aroma di ciliegia,
Aspartame (E 951),
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionato in blister alluminio/alluminio.

[Per Montelukast Siegfried 4 mg DE/H/1888/001/DC]

Montelukast Siegfried 4 mg è disponibile in confezioni-calendario con 28 compresse masticabili (con i giorni della settimana indicati sul blister) e confezioni da 20 e 50 compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Per Montelukast Siegfried 5 mg DE/H/1888/002/DC]

Montelukast Siegfried 5 mg è disponibile in confezioni da 20, 28, 50, e 100 compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato o materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siegfried GmbH
Hofer Strasse, 25
D-81737 Monaco
Germania

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

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Siegfried 10 mg
Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film Montelukast Siegfried 10 mg contiene 10.4 mg di montelukast sodico equivalenti a 10 mg di montelukast.

Eccipienti: Lattosio monoidratato 130.6 mg / compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Montelukast Siegfried 10 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa-giallastro, rotonde, biconvesse stampate a rilievo con "M10" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Siegfried 10 mg è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti di età superiore a 15 anni con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali beta-agonisti *short-acting* forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Nei pazienti asmatici per i quali Montelukast Siegfried 10 mg è indicato per il trattamento dell'asma, Montelukast Siegfried 10 mg può anche dare sollievo sintomatico dalle riniti allergiche stagionali.

Montelukast Siegfried 10 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa rivestita con film deve essere ingoiata con una sufficiente quantità di liquido (es. acqua).

La posologia per i pazienti da età superiore ai 15 anni con asma, o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è di una compressa rivestita con film Montelukast Siegfried 10 mg al giorno da assumere di sera. Montelukast Siegfried 10 mg può essere assunto con o senza cibo.

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di Montelukast Siegfried sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere Montelukast Siegfried anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora. Montelukast Siegfried non deve essere assunto contemporaneamente ad altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo, il montelukast.

Non è necessaria una correzione del dosaggio per gli anziani, o per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

Terapia con Montelukast Siegfried in relazione ad altri trattamenti per l'asma:

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

Altri dosaggi/forme farmaceutiche disponibili:

Per pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, è disponibile Montelukast Siegfried 5 mg (compresse masticabili).

Per pazienti pediatrici da 2 a 5 anni, è disponibile Montelukast Siegfried 4 mg (compresse masticabili).

La formulazione Montelukast Siegfried 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei due anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti dovrebbero essere informati di non usare mai il montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un beta-agonista *short-acting* da inalazione. I pazienti dovrebbero consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino di più inalazioni di beta-agonisti *short-acting* del solito.

Il montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi orali o da inalazione.

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi orali possono essere ridotti quando si assume contemporaneamente il montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia di corticosteroidi per via sistemica.

Di solito, ma non sempre, questi casi sono stati associati alla riduzione o cessazione di terapia di corticosteroidi per via orale. La possibilità che gli antagonisti del recettore dei leucotrieni possano essere associati allo sviluppo della sindrome di Churg-Strauss non può essere né esclusa né stabilita. Il medico generico deve essere informato in caso di eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si manifestano nei pazienti. Lo stato dei pazienti in cui si manifestano questi sintomi deve essere valutato nuovamente e i loro regimi di cura rivisti.

I pazienti con intolleranza agli analgesici devono evitare di assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei mentre prendono montelukast.

Montelukast Siegfried 10 mg contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non dovrebbero assumere questo farmaco.

4.6 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il montelukast può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sottostante la curva di concentrazione nel plasma (AUC) per il montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenorbitolo. Poiché il montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, è opportuno prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando il montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, come fenitoina, fenorbitolo e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che il montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Comunque, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardanti il montelukast e il rosiglitazone (un substrato *probe* che rappresenta i farmaci metabolizzati in primo luogo da CYP 2C8) hanno dimostrato che il montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che il montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili dalle banche dati di gravidanza non indicano una relazione causale tra il montelukast e le malformazioni (cioè difetti agli arti) che sono stati di rado riferiti nella fase post-marketing in tutto il mondo.

Il montelukast può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

Uso durante l'allattamento

Studi in ratti hanno mostrato che il montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se il montelukast è secreto nel latte umano.

Il montelukast può essere usato in madri in allattamento solo se è da considerarsi strettamente necessario.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Non si ritiene che il montelukast influenzi la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, in casi molto rari, singoli individui hanno riportato sonnolenza e vertigini.

4.9 Effetti indesiderati

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare il verificarsi degli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1,000$ fino a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ fino a $< 1/1,000$
Molto raro	$< 1/10,000$
Non noto	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Il montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti da 15 anni di età in poi
- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti asmatici adulti con rinite allergica stagionale da 15 anni di età in poi
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

I seguenti effetti collaterali correlati al farmaco in studi clinici sono stati riportati comunemente ($>1/100$ fino a $<1/10$) in pazienti trattati con il montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi da 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201)	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio da 12 settimane; n=461)
--------------------------------------	---	--	--

		(due studi da 56 settimane; n=615)	(uno studio da 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	mal di testa	mal di testa	
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

Con un trattamento prolungato negli studi clinici con un numero limitato di pazienti di durata fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

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

Nell'uso post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico: aumentata tendenza all'emorragia.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità incluse anafilassi, infiltrazione eosinofila epatica.

Disturbi psichiatrici: strani sogni inclusi incubi, allucinazioni, insonnia, irritabilità, senso di ansia, irrequietezza, agitazione e comportamento aggressivo, tremore, depressione, pensieri e azioni suicidi (in casi molto rari)

Patologie del sistema nervoso: capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.

Patologie cardiache: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: epistassi.

Patologie gastrointestinali: diarrea, bocca secca, dispepsia, nausea, vomito.

Patologie epatobiliari: livelli elevate di transaminasi nel siero (ALT, AST), epatiti colestatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, contusioni, orticaria, prurito, rash, eritema nodoso.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia/affaticamento, malessere, edema, piressia.

Durante il trattamento con il montelukast in pazienti asmatici, sono stati riportati casi molto rari della sindrome di Churg-Struss (CSS) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche riguardo il trattamento del sovradosaggio con il montelukast. Negli studi sull'asma cronica, il montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con il montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono report di adulti e bambini con una dose pari a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte dei report di sovradosaggio. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antiasmatici per uso sistemico, Antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT). Il recettore di tipo 1 del CysLT (CysLT₁) è presente nelle vie aeree umane (comprese le cellule del tessuto muscolare liscio delle vie aeree e i macrofagi delle vie aeree) e sulle altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili e alcune cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati alla patofisiologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti leucotriene-mediati includono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT sono rilasciati dalla mucosa nasale dopo esposizione allergenica durante le reazioni sia iniziali che tardive e sono associati ai sintomi della rinite allergica. Si è visto che un trattamento intranasale con CysLTs ha portato ad un aumento della resistenza delle vie aeree nasali e dei sintomi di ostruzione nasale.

Il montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT₁ con elevata affinità e selettività.

Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD₄ a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con il montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo, ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV₁ mattutino (cambiamento del 10.4% contro il 2.7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEF) (cambiamento di 24.5

l/min contro 3.3l/min dal livello di base), e significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di - 26.1 % contro - 4.6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV₁: 5.43% rispetto a 1.04%; uso del beta-agonista: -8.70% rispetto a +2.64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone ha dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per montelukast rispetto a beclometasone, per FEV₁: 7.9% rispetto a 13.3%; uso del beta-agonista: -28.8% rispetto a -43.89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con il montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV₁ di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con il montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

È stato condotto uno studio clinico per valutare il montelukast per il trattamento sintomatico della rinite allergica sintomatica in pazienti asmatici adulti da 15 anni in su con concomitante rinite allergica stagionale. In questo studio, il montelukast 10 mg compresse somministrato una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio Sintomi Giornalieri della Rinite, in confronto al placebo. Il punteggio Sintomi Giornalieri della Rinite è la media del punteggio Sintomi Nasali Diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e del punteggio dei Sintomi Notturni (media dei punteggi di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e risvegli notturni). Le valutazioni globali dei pazienti e dei medici di base sulla rinite allergica sono migliorate significativamente, in confronto al placebo. La valutazione dell'efficacia dell'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV₁: cambiamento dal valore di base di 8.71% rispetto a 4.16%; AM PEF_R: cambiamento dal valore di base di 27.9 L/min rispetto a 17.8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del beta-agonista (cambiamento di -11.7% rispetto a +8.2% del valori di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD - *Rescue free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61.6% all'84.0% nel gruppo montelukast e dal 60.9% all'86.7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*least square*, LS) è stato statisticamente significativo (2.8 % con un 95 % IC di - 4.7, - 0.9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore.

Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

- FEV₁ è aumentato da 1.831 a 2.091 nel gruppo montelukast e da 1.851 a 2.141 nel gruppo fluticasone. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato - 0.021 con un 95% IC di -0.06, 0.02. L'incremento medio dai valori di base in % prevista di FEV₁ è stato di 0.6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e di 2.7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di FEV₁ è stata di -2.2% con un 95% IC di -3.6, -0.7.

- La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-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 i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2.7% con 95% IC di 0.9, 4.5.
- La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricordo a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32.2% nel gruppo montelukast e 25.6% nel gruppo fluticasone, con *odds ratio* (IC 95%) significativo: uguale a 1.38 (1.04, 1.84).
- La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17.8% nel gruppo montelukast e 10.5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7.3 con un 95% IC di 2.9; 11.7.

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha migliorato, in confronto al placebo, i parametri di controllo dell'asma, indipendentemente dalla concomitante terapia di controllo (corticosteroidi da inalazione/nebulizzazione o sodio cromoglicato da inalazione/nebulizzazione). Il 60% dei pazienti non era sottoposto ad alcuna terapia di controllo. Rispetto al placebo, il montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, dispnea, problemi respiratori e limitazione delle attività) e i sintomi notturni. In riferimento al placebo, il montelukast ha inoltre diminuito l'uso necessario del beta-agonista e del corticosteroide in casi di emergenza dovuto al peggioramento dell'asma. I pazienti a cui è stato somministrato il montelukast hanno avuto più giorni senza sintomi di asma rispetto a quelli cui veniva dato il placebo. L'effetto del trattamento è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo su pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve ed episodiche esacerbazioni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha ridotto significativamente ($p \leq 0.001$) il tasso annuale di episodi di esacerbazione (EE) da asma, in confronto al placebo (rispettivamente 1.60 EE e 2.34 EE), [EE definito come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'assunzione di beta-agonisti, o corticosteroidi (per via orale o inalati), o l'ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione degli EE annuali è stata di 31.9%, con un 95% IC di 16.9, 44.1.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV₁: 22.33% per il montelukast rispetto a 32.40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV₁: 44.22 min contro 60.64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV₁: 18.27% rispetto a 26.11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV₁: 17.76 min rispetto a 27.98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV₁: cambiamento dal valore di base 8.55 % rispetto a - 1.74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base - 27.78 % vs. 2.09 %).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) è raggiunto dopo 3 ore (T_{max}) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate e gli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

Dopo la somministrazione di una compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno, C_{max} è raggiunta 2 ore dopo la somministrazione. Il valore medio di C_{max} è 66% ed è superiore così come il valore medio di C_{min} è minore rispetto ad adulti che ricevono una compressa rivestita con film da 10 mg.

Distribuzione:

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di *steady-state* il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attorno alla barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radiomarcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione:

Il montelukast è estesamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti di montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di *steady-state* sia negli adulti che nei bambini.

Studi *in vitro* su microsomi del fegato umano, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 prendono parte al metabolismo del montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni terapeutiche di montelukast nel plasma non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico del montelukast è minimo.

Eliminazione:

La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci di 5 giorni < 0.2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti:

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza renale da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno disposizioni dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Chil-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose adulta raccomandata), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità animale, sono state osservate in ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi alterazioni biochimiche minori del siero, che in natura sono transienti. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica).

In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m² e 30000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg).

È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Il montelukast non è stato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nelle specie rodenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidratato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra.

Film di rivestimento:

Ipromellosa,
Iprolosa (E 463)
Titanio diossido (E 171)
Ferro Ossido rosso e giallo (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Confezionato in blister alluminio/alluminio.

Montelukast Siegfried 10 mg è disponibile in confezioni da 20, 28, 50, e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato o materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siegfried GmbH
Hofer Strasse, 25
D-81737 Monaco
Germania

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

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2012

Agenzia Italiana del Farmaco