

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mintalos 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene montelukast sodico equivalente a 10 mg di montelukast.
Eccipienti: lattosio monoidrato 89,30 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore marrone a forma quadrata arrotondata, rivestite con film con inciso "MTS" su di un lato e "10" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche.

Mintalos 10 mg è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti a partire da 15 di età ed oltre, con asma persistente da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i beta-agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Nei pazienti asmatici nei quali Mintalos è indicato per l'asma, Mintalos può fornire anche un sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

Mintalos è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 15 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Mintalos sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Mintalos può essere assunto con o senza cibo. Raccomandare al paziente di continuare ad assumere Mintalos anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con insufficienza epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

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

Mintalos può essere aggiunto al regime terapeutico preesistente del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria: Il trattamento con Mintalos può essere usato come terapia aggiuntiva in quei pazienti nei quali i corticosteroidi per via inalatoria associati ai beta-agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" non forniscono un controllo clinico adeguato dell'asma. Mintalos non deve sostituire bruscamente i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni in su.

Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Montelukast 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, tra cui montelukast, possono manifestare un'eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche di una vasculite sovrapponibile a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita.

I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, 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.

Mintalos contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es., trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti pericolosi relativamente alla gravidanza o allo sviluppo embrionico-fetale.

Dati limitati provenienti dai database disponibili relativi alla gravidanza, non suggeriscono una relazione causale tra montelukast e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Mintalos può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

Mintalos può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti maggiori di 15 anni
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti adulti asmatici maggiori di 15 anni con rinite allergica stagionale.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 2 anni

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

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

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

Apparato	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (due studi di 48 settimane; n=278)	Pazienti pediatrici da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)
Patologie del Sistema nervoso	Cefalea	Cefalea		iperemesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale		Dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sete	

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti, e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati non si è modificato.

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

Con trattamenti fino a 3 mesi il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni si è mantenuto immutato.

Esperienza post-marketing

Durante la fase di commercializzazione sono state riportate le seguenti reazioni avverse, elencate nella tabella sotto riportata in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di Frequenza*
Infezioni e infestazioni	infezioni delle vie aeree superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione epatica eosinofila	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione con comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio).	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedi paragrafo 4.4)	Molto raro

Patologie gastrointestinali	diarrea [†] , nausea [‡] , vomito [‡]	Comune
	secchezza del cavo orale, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluso danno epatico di tipo colestatico, epatocellulare e misto).	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash [†]	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso	Molto raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e ossee:	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia [†]	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>*Categorie di Frequenza definite per ciascun Evento Avverso riportato in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto Comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non Comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).</p> <p>[†] Questi eventi avversi, riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.</p> <p>[‡] Questi eventi avversi, riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.</p>		

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 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 reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti dei recettori leucotrienici.

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastocellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un beta-agonista è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli

eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili del sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

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

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di beta-agonisti: -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 2 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 beta-agonisti: -28,28% vs -43,89%).

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

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 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast, 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali

dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days*, RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD, calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS), è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

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

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

- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'*odds ratio* (IC 95%) è stata significativa, 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 IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio.

La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse da 10 mg rivestite con film, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state

dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il C_{max} medio è maggiore del 66% ed il C_{min} è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica.

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

Biotrasformazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

Negli studi di tossicologia sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi su animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con

il dosaggio clinico. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) è stata osservata una lieve riduzione del peso dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non è risultato fototossico ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed in vivo, né oncogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica (E468), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E572).

Film di rivestimento:

ipromellosa (E461), diossido di titanio (E171), macrogol 400, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolare per lo smaltimento 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

I.B.N SAVIO S.R.L ,
Via del Mare 36
00071 Pomezia

Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 040743015/M "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister ALU/PE-HDPE/PE ed essiccante/ALU/OPA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6/08/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mintalos 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: aspartame (E951) 1,5 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse di colore da rosa chiaro a rosa, macchiettate, di forma rotonda, biconvesse, con inciso "MTS" su di un lato e "5" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche.

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

Mintalos 5 mg può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 6 a 14 anni, con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che hanno richiesto 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).

Mintalos 5 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 6 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il dosaggio per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se preso in concomitanza con il cibo, Mintalos deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Non sono necessari aggiustamenti della dose entro questo gruppo di età.

Raccomandazioni generali

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

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con insufficienza epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

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

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

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

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

Compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni in su

Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Montelukast 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, tra cui montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche di una vasculite sovrapponibile a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita.

I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, 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.

Mintalos contiene aspartame, una sorgente di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a ... 0,842 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es., trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti pericolosi relativamente alla gravidanza o allo sviluppo embrionico-fetale.

Dati limitati provenienti dai database disponibili relativi alla gravidanza, non suggeriscono una relazione causale tra montelukast e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Mintalos può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

Mintalos può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti maggiori di 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni

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

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

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

Apparato	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (due studi di 48 settimane n=278)	Pazienti pediatrici da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)
Patologie del Sistema nervoso	Cefalea	Cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale		Dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Sete	

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni, su di un numero limitato di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati non si è modificato.

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

Con trattamenti fino a 3 mesi il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni si è mantenuto immutato.

Esperienza post-marketing

Durante la fase di commercializzazione sono state riportate le seguenti reazioni avverse, elencate nella tabella sotto riportata in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi ed organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di Frequenza*
Infezioni e infestazioni	infezioni delle vie aeree superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione epatica eosinofila	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione con comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio).	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss(CSS) (vedi paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	secchezza del cavo orale, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluso danno epatico di tipo colestatico, epatocellulare e misto).	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash‡	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso	Molto raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e ossee:	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

*Categorie di Frequenza definite per ciascun Evento Avverso riportato in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto Comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non Comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).

† Questi eventi avversi, riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

‡ Questi eventi avversi, riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

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 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 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti 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) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

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

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

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di beta-agonisti: -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 2 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 beta-agonisti: -28,28% vs -43,89%).

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

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi

d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast, 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days*, RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD, calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS), è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

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

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

- La percentuale di giorni con uso di β -agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β -agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'*odds ratio* (IC 95%) è stata significativa, 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 IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il C_{max} medio è maggiore del 66% ed il C_{min} è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

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

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non è risultato fototossico ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed in vivo né oncogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421), idrossipropilcellulosa (E463), croscarmellosa sodica (E468), ossido di ferro rosso (E172), Aroma di ciliegia FLSD #594 (contiene amido alimentare modificato), Aspartame (E951), Cellulosa microcristallina (E460), e Magnesio stearato (E572).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 28 compresse masticabili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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

I.B.N SAVIO S.R.L ,
Via del Mare 36
00071 Pomezia
Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 040743041/M "5 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister ALU/PE-HDPE/PE ed Essiccante/ALU/OPA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6/08/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mintalos 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: aspartame (E951) 1,2 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse di colore da rosa chiaro a rosa, macchiettate, di forma ovale, biconvesse, con inciso "MTS" su di un lato e "4" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche.

Mintalos 4 mg è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra 2 e 5 anni di età, con asma persistente da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i beta-agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Mintalos 4 mg può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 2 a 5 anni, con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che hanno richiesto 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).

Mintalos 4 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 2 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Il dosaggio per i pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se preso in concomitanza con il cibo, Mintalos deve essere assunto 1 ora prima

o 2 ore dopo il cibo. Non sono necessari aggiustamenti della dose entro questo gruppo di età. La formulazione di Mintalos 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei 2 anni.

Raccomandazioni generali

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

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con insufficienza epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

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

L'uso di Montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L'uso di Montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente, deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

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

Nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni la broncocostrizione indotta da esercizio può essere la manifestazione predominante dell'asma persistente che richiede un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con Montelukast. Se non si raggiunge una risposta soddisfacente, si deve prendere in considerazione una terapia addizionale o diversa.

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

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

Compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni in su.

Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere consigliato di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un beta-agonista a breve durata d'azione per

via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di beta-agonista rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast 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, tra cui montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche di una vasculite sovrapponibile a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita.

I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, 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.

Mintalos contiene aspartame, una sorgente di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa mastica bile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a ... 0,674 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP2C8 (ad es., trimetoprim). La somministrazione concomitante di

montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti pericolosi relativamente alla gravidanza o allo sviluppo embrionofetale.

Dati limitati provenienti dai database disponibili relativi alla gravidanza, non suggeriscono una relazione causale tra montelukast e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Mintalos può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

Mintalos può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti maggiori di 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni

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

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

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

Apparato	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (due studi di 48 settimane n=278)	Pazienti pediatrici da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)
Patologie del Sistema nervoso	cefalea	cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative			sete	

alla sede di somministrazione				
-------------------------------	--	--	--	--

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni, su di un numero limitato di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati non si è modificato.

Complessivamente 502 pazienti pediatriche tra 2 e 5 anni di età sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza non si è modificato con il trattamento prolungato.

Con trattamenti fino a 3 mesi il profilo di sicurezza nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 2 anni si è mantenuto immutato.

Esperienza post-marketing

Durante la fase di commercializzazione sono state riportate le seguenti reazioni avverse, elencate nella tabella sotto riportata in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi ed organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di Frequenza*
Infezioni e infestazioni	infezioni delle vie aeree superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione epatica eosinofila	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione con comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio).	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedi paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	secchezza del cavo orale, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluso danno epatico di tipo colestatico, epatocellulare e misto).	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash‡	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso	Molto raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e ossee:	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

*Categorie di Frequenza definite per ciascun Evento Avverso riportato in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto Comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non Comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Molto Raro ($< 1/10.000$).

† Questi eventi avversi, riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Molto Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

‡ Questi eventi avversi, riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono stati anche riportati come Comuni nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.

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 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 reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti 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 mastcellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

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

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

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di beta-agonisti: -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 2 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 beta-agonisti: -28,28% vs -43,89%).

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

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast, 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days*, RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD, calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS), è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

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

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

- La percentuale di giorni con uso di β -agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β -agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'*odds ratio* (IC 95%) è stata significativa, 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 IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il C_{max} medio è maggiore del 66% ed il C_{min} è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

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

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non è risultato fototossico ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed in vivo, né oncogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421), idrossipropilcellulosa (E463), croscarmellosa sodica (E468), ossido di ferro rosso (E172), Aroma di ciliegia FLSD #594 (contiene amido alimentare modificato), Aspartame (E951), Cellulosa microcristallina (E460), e Magnesio stearato (E572).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 28 compresse masticabili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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

I.B.N SAVIO S.R.L ,
Via del Mare 36
00071 Pomezia
Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 040743039/M "4 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister ALU/PE-HDPE/PE ed essiccante/ALU/OPA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6/08/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO