

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SASLONG 4 mg compresse masticabili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: Aspartame (E 951) 1,6 mg per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compresse rosa, ovali, di forma biconvessa con MOK4 inciso su di un lato e PHD471 sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. La posologia per pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età è una compressa masticabile da 4 mg da prendere una volta al giorno la sera. Se assunto in concomitanza al cibo, SASLONG 4 mg dovrebbe essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo. Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età.

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

#### *Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di SASLONG sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere SASLONG anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

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

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

Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio nei bambini dai 2 ai 5 anni con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno anamnesi recente di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), bisognerebbe valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema a gradino per la terapia asmatica. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

*SASLONG come profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni nei quali la componente preodimante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico:*

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

*Terapia con SASLONG in relazione ad altri trattamenti per l'asma:*

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

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adolescenti con più di 15 anni e per adulti.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

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

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui il montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi, sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

**SASLONG 4 mg contiene aspartame, una fonte di fenilalanina.** I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in quantità equivalente a 0,898 di fenilalanina per dose.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

SASLONG può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata

di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarina.

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

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

##### *Uso in gravidanza*

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

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

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

##### *Uso durante l'allattamento*

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

SASLONG può essere usato nelle madri durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti di età  $\geq 15$  anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

- Granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni.

Nei pazienti trattati con Montelukast negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da >1/100 a <1/10) e con un'incidenza superiore a quella dei pazienti trattati con placebo:

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

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

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

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

### Esperienza post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia degli eventi avversi	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>1</sup>	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni d'ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, iritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo o	Non comune

	ostilità, depressione	
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , vomito <sup>2</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>2</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia <sup>2</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere edema	Non comune
<p>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto Raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>1</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>2</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche riguardo il trattamento del sovradosaggio

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

*Codice ATC:* R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Il montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività. Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatriche. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatriche da 2 a 14 anni, il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFR) (cambiamento di 24,5 l/min contro 3,3 l/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di -26,1 % contro -4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a +2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,9% rispetto a 13,3%; uso del beta-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo su pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve ed episodiche esacerbazioni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha ridotto significativamente ( $p \leq 0.001$ ) il tasso annuale di episodi di esacerbazione (EE) da asma, in confronto al placebo (rispettivamente 1,60 EE e 2,34 EE), [EE definito come  $\geq 3$  giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'assunzione di beta-agonisti, o corticosteroidi (per via orale o inalati), o l'ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione degli EE annuali è stata di 31,9%, con un 95% IC di 16,9, 44,1.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria ( $FEV_1$ : cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEF: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del beta-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valore di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD - *Rescue-free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*leastsquare*, LS) è stato statisticamente significativo (2,8 % con un 95 % IC di - 4,7, - 0,9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore. Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

- $FEV_1$  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. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 l con un 95% IC di -0,06, 0,02. L'incremento medio dai valori di base in % prevista di  $FEV_1$  è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con il montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di  $FEV_1$  è stata di -2,2% con un 95% IC di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con *odds ratio* (IC 95%) significativo: uguale a 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7,3 con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV<sub>1</sub>: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV<sub>1</sub>: 18,27% rispetto a 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate e gli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

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

### Distribuzione:

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

### Biotrasformazione:

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

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

### Eliminazione:

La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukastradiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci per 5 giorni e < 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

### Caratteristiche nei pazienti:

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza renale da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il

montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh > 9).

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità animale, sono state osservate in ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi alterazioni biochimiche minori del siero, di natura transitoria. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica). In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m<sup>2</sup> e 30000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg). È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina,  
Sodio croscarmellosso,  
Idrossipropilcellulosa basso sostituita (E 463),  
Aspartame (E 951),  
Ossido di ferro rosso (E 172),  
Aroma di ciliegia (E1518 - gliceril triacetato; E1450 - sodio ottenilsuccinato)  
Magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezionato in blister in OPA/Al/PVC contenuti in scatole di cartone.

Confezioni da 14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00040 Pomezia (RM)

Italia

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

SASLONG 4 mg compresse masticabili - AIC n.040649030

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 10 Agosto 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SASLONG 5 mg compresse masticabili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: Aspartame (E 951) 2,0 mg per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Comprese rosa, rotonde, biconvesse con MOK5 inciso su di un lato e PHD471 sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SASLONG 5 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

SASLONG 5 mg è indicato nei bambini dai 6 ai 14 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia per pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età è una compressa masticabile da 5 mg da prendere una volta al giorno la sera. Se assunto in concomitanza al cibo, SASLONG 5 mg compresse masticabili deve essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo. Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età.

#### *Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di SASLONG sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere SASLONG anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

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

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

Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita

come sintomi di asma che si presentano più una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), bisognerebbe valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema a gradino per la terapia asmatica. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

*Terapia con SASLONG in relazione ad altri trattamenti per l'asma:*

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

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti dai 15 anni in su.

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

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui il montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche divascolite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi, sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

**SASLONG 5 mg contiene aspartame, una fonte di fenilalanina.** Può essere pericoloso per i soggetti (in questo caso i bambini) affetti da fenilchetonuria. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in quantità equivalente a 1,123 di fenilalanina per dose.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

Studi *in vitro* hanno evidenziato che il montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Comunque, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardante il montelukast e la rosigitazione (un substrato *probe* che rappresenta i farmaci metabolizzati in primo luogo da CYP 2C8) hanno dimostrato che il montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si

prevede che il montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

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 del dosaggio di routine 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 Gravidanza e allattamento

##### Uso in gravidanza

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

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

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

##### Uso durante l'allattamento

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

SASLONG può essere usato nelle madri durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti di età  $\geq 15$  anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

- Granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni.

Nei pazienti trattati con Montelukast negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da  $>1/100$  a  $<1/10$ ) e con un'incidenza superiore a quella dei pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su  (due studi da 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni  (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni  (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)
Patologie del	cefalea	cefalea	

sistema nervoso			
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

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

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

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

### Esperienza post-marketing

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Terminologia degli eventi avversi</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>1</sup>	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni d'ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , vomito <sup>2</sup>	Comune

	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>2</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia <sup>2</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere edema	Non comune
<p>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto Raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>1</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>2</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

*Codice ATC:* R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Il montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività. Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato) e nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFR) (cambiamento di 24,5 l/min contro 3,3 l/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di -26,1 % contro -4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a +2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,9% rispetto a 13,3%; uso del beta-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEFR: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del beta-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valore di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD - *Rescue-free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*leastsquare*, LS) è stato statisticamente significativo (2,8 % con un 95 % IC di - 4,7, - 0,9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore. Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

- FEV<sub>1</sub> 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. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 l con un 95% IC di -0,06, 0,02. L'incremento medio dai valori di base in % prevista di FEV<sub>1</sub> è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con il montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di FEV<sub>1</sub> è stata di -2,2% con un 95% IC di -3,6, -0,7.
- La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con *odds ratio* (IC 95%) significativo: uguale a 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7,3 con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV<sub>1</sub>: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV<sub>1</sub>: 18,27% rispetto a 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate e gli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

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

### Distribuzione:

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di *steady-state* il

volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 - 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukastradiomarcato indicano una distribuzione minima attorno alla barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

#### *Biotrasformazione:*

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

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

#### *Eliminazione:*

La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukastradiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci per 5 giorni e < 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

#### *Caratteristiche nei pazienti:*

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità animale, sono state osservate in ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi alterazioni biochimiche minori del siero, di natura transitoria. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica). In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m<sup>2</sup> e 30000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg). È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina,  
Sodio croscarmellosso,  
Idrossipropilcellulosa basso sostituita (E 463),  
Aspartame (E 951),  
Ossido di ferro rosso (E 172),  
Aroma di ciliegia (E1518 - gliceril triacetato; E1450 - sodio ottenilsucinato)  
Magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **4.9 Natura e contenuto del contenitore**

Confezionato in blister in oPA/Al/PVC contenuti in scatole di cartone.  
Confezioni da 14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse masticabili.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l.  
Via dei Castelli Romani, 22  
00040 Pomezia (RM)  
Italia

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

SASLONG 5 mg compresse masticabili - AIC n. 040649105

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 10 Agosto 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SASLONG 10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film SASLONG 10 mg contiene montelukast sodico, che corrisponde a 10 mg di montelukast.

Eccipienti: Lattosio monoidratato 89.6 mg per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse beige, quadrate, biconvesse, con MOK10 inciso su di un lato e PHD471 sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

SASLONG 10 mg è indicato negli adulti a partire dai 15 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia per gli adulti da 15 anni in su con asma, o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è di una compressa rivestita da 10 mg al giorno da assumere di sera.

#### *Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di SASLONG sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Montelukast può essere assunto con o senza cibo.

Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere SASLONG anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora. SASLONG non dovrebbe essere assunto contemporaneamente ad altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo, il montelukast.

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

*SASLONG 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 moderata persistente.

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 SASLONG in relazione ad altri trattamenti per l'asma:*

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

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.  
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici 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 di impiego**

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

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

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

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui il montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi.

Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Il trattamento con montelukast non modifica la necessità dei pazienti con asma sensibile all'aspirina di evitare l'assunzione di aspirina e di altri medicinali antinfiammatori non-steroidici.

#### **Questo medicinale contiene lattosio.**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **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. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarina.

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

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

##### Uso in gravidanza

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

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

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

##### Uso durante l'allattamento

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

SASLONG può essere usato nelle madri durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

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

#### 8 Effetti indesiderati

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

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

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

- Granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatriche dai 6 mesi ai 5 anni.

Nei pazienti trattati con Montelukast negli studi clinici, le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da  $>1/100$  a  $<1/10$ ) e con un'incidenza superiore a quella dei pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su  (due studi da 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni  (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni  (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	

Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

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

### Esperienza post-marketing

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Terminologia degli eventi avversi</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>1</sup>	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni d'ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , vomito <sup>2</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico,	Molto raro

	epatocellulare, e di tipo misto)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>2</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia <sup>2</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere edema	Non comune
<p>* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto Raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>1</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>2</sup> Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.</p>		

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT). Il recettore di tipo 1 del CysLT (CysLT<sub>1</sub>) è presente nelle vie aeree umane (comprese le cellule del tessuto muscolare liscio delle vie aeree e i macrofagi delle vie aeree) e sulle altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili e alcune cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati alla patofisiologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti leucotriene-mediati includono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT sono rilasciati dalla mucosa nasale dopo esposizione allergenica durante le reazioni sia iniziali che tardive e sono associati ai sintomi della rinite allergica. Si è visto che un trattamento intranasale con CysLTs ha portato ad un aumento della resistenza delle vie aeree nasali e dei sintomi di ostruzione nasale.

Il montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività. Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con il montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato) e nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo, ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFR) (cambiamento di 24,5 l/min contro 3,3l/min dal livello di base), e significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di - 26,1 % contro - 4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a +2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone ha dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per montelukast rispetto a beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,9% rispetto a 13,3%; uso del beta-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con il montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con il montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la

funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEF: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del beta-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% dei valori di base).

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncoostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV<sub>1</sub>: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatrici (massima perdita in FEV<sub>1</sub>: 18,27% rispetto a 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

### Distribuzione:

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

### Biotrasformazione:

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

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

### Eliminazione:

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

### Caratteristiche nei pazienti:

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza renale da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno disposizioni dati

sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Chil-Pugh>9).

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m<sup>2</sup> e 30000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg).

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidratato  
Sodio croscarmellosso  
Idrossipropilcellulosa basso sostituita (E463)  
Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Opadry Orange:

Ossido di ferro nero (E172)  
Ipromellosa,  
Ossido di ferro rosso (E 172)  
Macrogol  
Titanio diossido (E 171)  
Ossido di ferro giallo (E 172)

Macrogol (6000)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce e dall'umidità.

**5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezionato in blister in poliammide/PVC/alluminio contenuti in scatole di cartone.  
Confezioni da 14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse rivestite con film.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l.  
Via dei Castelli Romani, 22  
00040 Pomezia (RM)  
Italia

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

SASLONG 10 mg compresse rivestite con film - AIC n. 040649170

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 10 Agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**