RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST DOC 5 mg compresse masticabili
Per bambini tra 6 e 14 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: Aspartame (E 951) (0,30 mg per compressa), sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compressa di colore rosa, rotonda, biconvessa del diametro di 9.0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, MONTELUKAST DOC deve essere assunto o 1 ora prima o 2 ore dopo di esso. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Raccomandazioni generali:

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

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

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

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

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

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

Altri dosaggi e forme farmaceutiche:
Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti dai 15 anni di età in su.
Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici tra i 6 e i 14 anni di età.
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici tra i 2 e i 5 anni di età.

Modo di somministrazione:
Per uso orale.
La compressa deve essere masticata.

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

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

MONTELUKAST DOC non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né confermata. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

In tutti i gruppi di età che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici come cambiamenti comportamentali, depressione e tendenza al suicidio (vedere paragrafo 4.8). I sintomi possono essere gravi e continuare se il trattamento non viene interrotto. Pertanto, la terapia con montelukast deve essere interrotta se durante il trattamento si verificano sintomi neuropsichiatrici. Avvisare i pazienti e/o chi li assiste di prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici e istruirli a informare il proprio medico se si verificano questi cambiamenti nel comportamento.

MONTELUKAST DOC contiene aspartame (E 951)
Questo medicinale contiene 0,30 mg di aspartame per compressa masticabile. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

MONTELUKAST DOC contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa masticabile, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
MONTELUKAST DOC può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.
L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9, come la fenitoina, il fenobarbital e la rifampicina.

Interazioni di montelukast con altri medicinali
Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Tuttavia i dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica clinica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Pertanto non si prevede che montelukast alteri notevolmente 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, di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico d'interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP 2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica a montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto nessun aggiustamento del dosaggio di montelukast in caso di co-somministrazione con gemfibrozil o con altri potenti inibitori di CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole di un potenziale aumento di reazioni avverse.

In base a dati in vitro, non sono previste interazioni farmacologiche importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (per esempio trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore di CYP 3A4, non ha portato ad un aumento significativo dell'esposizione sistemica a montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.
I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.
MONTELUKAST DOC può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3).
Non è noto se montelukast sia escreto nel latte materno umano.
MONTELUKAST DOC può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari.
Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

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

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da ≥1/100 a <1/10) negli studi clinici in pazienti trattati con montelukast e con un'incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con il placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)	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.
Complessivamente sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 2 e 5 anni per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Le reazioni avverse segnalate nell'utilizzo post-marketing sono elencate nella tabella sotto in base alla classificazione per sistemi e organi e alla Terminologia specifica dell'Esperienza Avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base degli specifici studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	**Terminologia dell'Esperienza Avversa**	**Categoria di frequenza***
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore†	Molto comune

Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (tendenza al suicidio), disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, 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‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea‡	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia‡	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia dell'Esperienza Avversa in base all'incidenza riportata nei data base degli studi clinici: Molto comune (≥1/10), Comune (da ≥1/100 a <1/10), Non comune (da ≥1/1000 a <1/100), Raro (da ≥1/10000 a <1/1000), Molto raro (<1/10000). †Questa esperienza avversa, segnalata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata come Molto Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici. ‡Quest'esperienza avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata come Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: ALTRI FARMACI PER LE SINDROMI OSTRUTTIVE DELLE VIE RESPIRATORIE PER USO SISTEMICO, Antagonisti dei recettori leucotrienici
Codice ATC: R03D C03

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

Effetti farmacodinamici
Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma. In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica
In studi negli adulti vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV_1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (peak expiratory flow rate PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti β-adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV_1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

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

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV_1 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia d'urgenza (RFDs: asthma rescue-free days). La percentuale media di RFDs nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS: least square) riferita alla percentuale di RFDs è risultata -2,8 con un CI 95% di -4,7, -0,9 (CI: confidence interval). Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- il 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. La differenza dell'aumento della media LS di FEV_1 fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un CI 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV_1 dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV_1 dal basale è stata significativa: -2,2%, con un CI 95% di -3,6, -0,7.

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

- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (CI 95%) pari a 1,38 (1,04, 1,84).

- La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un CI 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (EIB: exercise-induced bronchoconstriction) (riduzione massima del FEV_1: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV_1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (riduzione massima del FEV_1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV_1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono-somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV_1: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti β-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

Caratteristiche dei pazienti:
Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).
A dosaggi elevati di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Mannitolo (E421),
Cellulosa microcristallina,
Croscarmellosa sodica,
Idrossipropilcellulosa
Aroma di ciliegia composto da:
- Maltodestrina
- Gomma arabica
- Anisaldeide
- Benzaldeide
- Cinnamaldeide
- Vanillina
- Eliotropina
- Ionons

Aspartame (E951)
Ferro ossido rosso (E172)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in confezione da 28 compresse.
Confezionate in blister PA/ALL/PVC – alluminio confezionati in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna particolare precauzione.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
MONTELUKAST DOC 5 mg compresse masticabili - 28 compresse in blister PA/ALL/PVC/AL - 040471029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Agosto 2012
Data del rinnovo più recente: Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2024