

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI / TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Belgio	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Cipro	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi bassi	SINGULAIR	4 mg	Granulato	Orale	
Cipro	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Repubblica Ceca	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair Mini 4mg	4 mg	Granulato	Orale	
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair 4mg	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Germania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulato	Orale	
Germania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Ungheria	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Ungheria	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Regno Unito	Singulair Paediatric	4 mg	Granulato	Orale	
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Regno Unito	Singulair Paediatric	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Granulato	Orale	

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Granulato	Orale	
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Lettonia	SIA « Merck Sharp & Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulato	Orale	
Lettonia	SIA « Merck Sharp & Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituania	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulato	Orale	
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituania	SINGULAIR	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgio	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulato	Orale	
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgio	SINGULAIR	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granulato	Orale	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Singulair Paediatric 4mg	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Paesi Bassi	Singulair Kleuter	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Polonia	SINGULAIR 4	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulato	Orale	
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portogallo	Singulair Infantil	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Romania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulato	Orale	

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Romania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granulato	Orale	
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Repubblica Slovacca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Spagna	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spagna	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulato	Orale	
Spagna	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spagna	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Granulato	Orale	
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Paesi Bassi	Singulair	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Regno Unito	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granulato	Uso orale	
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Regno Unito	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4 mg	Compresse masticabili	Uso orale	4 mg

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI SINGULAIR E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDI ALLEGATO I)

La presente procedura di deferimento mirava all'armonizzazione delle informazioni relative al prodotto Singulair 4 mg compresse masticabili e 4 mg granulato orale e delle indicazioni già approvate per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni e tra 6 mesi e 2 anni nel quadro delle procedure di mutuo riconoscimento; Stato membro di riferimento era la Finlandia. Contemporaneamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel quadro di questa procedura di deferimento, ha aggiornato il modulo in base al formato CTD.

Il principio attivo dei prodotti Singulair è il montelukast sodico, un antagonista dei recettori leucotrienici di tipo 1. Il montelukast sodico è da tempo usato quale trattamento aggiuntivo (in concomitanza con steroidi per via inalatoria) e per la prevenzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio.

Le formulazioni per uso pediatrico, compresse masticabili da 4 mg e granulato orale da 4 mg, sono disponibili rispettivamente dal 2000 e dal 2002. Dal 2002 le indicazioni della procedura di mutuo riconoscimento comprendono anche la monoterapia con le formulazioni pediatriche da 4 mg per il trattamento delle forme asmatiche lievi in casi eccezionali, ovvero qualora non sia possibile impiegare corticosteroidi per via inalatoria.

Singulair 4 mg compresse masticabili è disponibile in tutti gli attuali Stati membri dell'UE (con l'aggiunta di IS e NO) ma non in Francia fin dall'autorizzazione rilasciata tramite la procedura di mutuo riconoscimento del 2000. Singulair 4 mg granulato orale è stato approvato nel 2002 da 16 Stati membri (ma non da AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) con procedura di mutuo riconoscimento. Tale formulazione è stata autorizzata anche da IS e NO.

Qualità

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i moduli 3 armonizzati nel formato CTD per Singulair 4 mg granulato e 4 mg compresse masticabili. Sempre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta per armonizzare le sezioni riguardanti gli aspetti chimico-farmaceutici del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha selezionato le sezioni che presentavano le maggiori divergenze e che hanno costituito l'oggetto dell'armonizzazione tramite la procedura di deferimento. Tutte le altre sezioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto saranno armonizzate così come autorizzate con la procedura di mutuo riconoscimento.

Le seguenti sezioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto sono state presentate per essere armonizzate: 4.1 Indicazioni terapeutiche, 4.2 Posologia e modo di somministrazione, 4.3 Controindicazioni, 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego, 4.8 Effetti indesiderati e 6.5 Periodo di validità.

I riassunti delle caratteristiche del prodotto proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio erano quelli approvati tramite la procedura di mutuo riconoscimento nei "vecchi" Stati membri più CY e IS. Le indicazioni riportate in essi sono le più restrittive tra le indicazioni approvate negli Stati membri dell'UE e sono autorizzate nel maggior numero di paesi.

Inoltre la più recente procedura di modifica è stata ultimata il 10 settembre 2007 e i riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati in tale occasione sono in linea con le proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio formulate per questo deferimento.

Efficacia clinica: uso aggiuntivo

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

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una documentazione a supporto di questa indicazione per la formulazione granulato orale da 4 mg per i bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni sulla base dei dati farmacocinetici PN 136/138, dei dati a riprova della sicurezza PN 176 e dell'efficacia per questo gruppo di età estrapolata dall'efficacia dimostrata in bambini di età superiore (2-5 anni, 6-14 anni) conformemente alle linee guida ICH E11. Ulteriori indicazioni sull'efficacia ottenute in due studi clinici (P176 e P072-02, in doppio cieco, randomizzati, controllati contro placebo, a gruppi paralleli) sono state presentate per entrambe le formulazioni 4 mg granulato orale e compresse masticabili. Rispetto al placebo, il montelukast ha mostrato un miglioramento delle variabili dell'asma. L'effetto del montelukast sull'asma è stato modesto ma omogeneo su tutto lo spettro delle variabili e in linea con i risultati ottenuti in studi condotti su adulti e bambini di età superiore.

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre richiamato un'originaria domanda riguardante la compressa da 10 mg rivestita con film e la compressa masticabile da 5 mg nella quale sono presentati i risultati di due studi clinici controllati contro placebo condotti su oltre 1600 pazienti adulti con asma da lieve a moderato. È stato dimostrato che, rispetto al placebo, il montelukast (10 mg assunto una volta al giorno prima di coricarsi) migliora la funzione respiratoria, riduce i sintomi dell'asma e il ricorso ai beta-agonisti e migliora la qualità della vita. In tre studi verso controllo attivo, su quasi 1000 pazienti adulti con asma da lieve a moderato l'effetto del montelukast (10 mg una volta al giorno) è risultato migliore del risultato ottenuto con il placebo ma peggiore di quello ottenuto con il beclometasone dipropionato per via inalatoria (400 μ g/die).

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre richiamato un'originaria richiesta riguardante le compresse masticabili da 5 mg in cui sono presentati i risultati di uno studio condotto su 336 pazienti pediatrici (età 6-14 anni). È stato dimostrato che il montelukast (5 mg una volta al giorno) esercita un effetto antiasmatico maggiore di quello del placebo. Non vi erano tuttavia dati da studi di confronto tra montelukast e trattamenti attivi nei pazienti pediatrici.

Considerando che i dati sull'efficacia relativi ai bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni non sono considerati molto solidi, il CHMP ha chiesto al richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire nella sezione 4.2 istruzioni più dettagliate sulle modalità di monitoraggio e valutazione degli effetti del trattamento. In conclusione è stata accettata la seguente revisione della sezione 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Singulair 4 mg granulato orale:

I dati sull'efficacia di studi clinici condotti su pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni con asma persistente sono limitati. I pazienti vanno valutati dopo 2-4 settimane per determinare la risposta al montelukast. Il trattamento va sospeso in assenza di risposta.

Successivamente è stata riveduta la sezione 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Singulair 4 mg granulato inserendo quanto segue:

La diagnosi di asma persistente nei bambini molto piccoli (età compresa tra 6 mesi e 2 anni) va effettuata da un pediatra o da uno pneumologo.

Dopo attente considerazioni, il CHMP ha ritenuto che i dati clinici a sostegno della terapia aggiuntiva nei bambini molto piccoli siano sufficienti per l'autorizzazione, tenendo in considerazione il fatto che tale formulazione era stata approvata per l'uso nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e 2 anni in circa 52 paesi, tra cui 17 dei 27 Stati membri dell'Unione europea (UE; prima approvazione nel 2002) più Islanda e Norvegia. Con una "trend voting" tenutasi dopo la spiegazione orale da parte del

richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP a maggioranza (26+2 favorevoli, 3 contrari) si è dichiarato a favore dell'accettazione dell'indicazione proposta dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il trattamento di pazienti molto piccoli (da 6 mesi a 2 anni) una volta stabilita la diagnosi di asma persistente.

Pertanto il CHMP ha convenuto con la seguente indicazione proposta per le compresse masticabili da 4 mg:

“SINGULAIR è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti “al bisogno” forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma”.

Il CHMP si è detto d'accordo con la seguente indicazione proposta per la formulazione granulato orale da 4 mg:

“SINGULAIR è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti “al bisogno” forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma”.

Efficacia clinica: monoterapia per l'asma

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

Sono stati presentati due studi di lungo termine a sostegno dell'indicazione in monoterapia, entrambi in doppio cieco, randomizzati e a gruppi paralleli. Lo studio P910 (durata del trattamento: 52 settimane) è stato condotto su pazienti pediatriche di 6-14 anni, mentre lo studio P907 su pazienti di 2-6 anni. I risultati dello studio P910 suggeriscono che, con il montelukast, sia possibile ottenere un buon rapporto rischi/benefici nel trattamento dell'asma pediatrico persistente di entità lieve simile a quanto si ottiene con il fluticasone per via inalatoria. L'effetto ottenuto con il montelukast è inferiore a quello ottenuto con il fluticasone, tuttavia si tratta di una differenza abbastanza minima da non essere clinicamente significativa e che può essere compensata dalla migliore compliance ottenibile con la monosomministrazione orale giornaliera del montelukast rispetto alle due inalazioni giornaliere del fluticasone. La mancanza di effetti sulla velocità di accrescimento rappresenta anch'essa un vantaggio del montelukast. I risultati dello studio P907 indicano che è efficace rispetto al placebo.

Data la mancanza di dati sull'efficacia relativamente a questa indicazione nei pazienti di età inferiore ai 2 anni, il CHMP si è consultato con il comitato pediatrico in merito all'estrapolazione dei dati degli studi condotti su pazienti pediatriche di età superiore onde valutare la sicurezza e l'efficacia del montelukast nei pazienti pediatriche di età giovanissima. Il comitato pediatrico, basandosi per la propria decisione sul manuale pediatrico GINA 2006 e sugli interventi degli esperti ha concluso che, a causa della scarsità di dati clinici riferiti a pazienti asmatici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni, non è possibile estrapolare dai dati farmacocinetici relativi ai pazienti di 2-5 anni con diagnosi di asma i dati farmacocinetici dei pazienti più giovani di età compresa tra 6 mesi e 2 anni che presentano gli stessi sintomi. Il rantolo osservato nel gruppo di età inferiore potrebbe essere ricondotto a varie diagnosi (infezione virale, bronchiolite da virus respiratorio sinciziale o sintomi precoci di asma classico). Il comitato pediatrico ha pertanto espresso l'esigenza di condurre studi per definire con precisione la popolazione di pazienti che andrebbe trattata con montelukast sodico per l'asma persistente di entità lieve.

Tuttavia il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio punta solo a mantenere l'indicazione del montelukast per la monoterapia contro l'asma persistente da lieve e moderato nei bambini di 2-5 anni. Pertanto il CHMP si è detto d'accordo con la seguente indicazione proposta per le compresse masticabili da 4 mg e il granulato orale da 4 mg:

“Singulair può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma richiedenti l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria”.

Efficacia clinica: asma da esercizio

Singulair è indicato anche per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

Studi randomizzati in doppio cieco hanno mostrato anche che l'effetto antiasmatico del montelukast è osservabile contro l'asma da esercizio negli adulti. L'effetto è stato osservato sull'arco di 12 settimane di terapia. L'effetto non si differenzia a seconda del sesso o della razza. Uno studio di ridotte dimensioni condotto su 27 pazienti pediatriche ha mostrato anche che il montelukast sembra proteggere i pazienti pediatriche contro la broncocostrizione da esercizio. Tale indicazione riferita ai pazienti pediatriche di età più giovane si fonda largamente su tali dati, tenendo conto della farmacocinetica del montelukast (rapido assorbimento) e dei dati riferiti agli adulti che indicano un esordio rapido degli effetti.

Considerando che la limitazione dell'attività causata dall'asma è di difficile valutazione nei pazienti molto piccoli (età < 2 anni), il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riveduto l'indicazione, specificando che si riferisce solo ai bambini dai 2 anni in su. Pertanto l'indicazione definitiva riveduta per le compresse masticabili 4 mg e il granulato orale 4 mg è la seguente:

“Singulair è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio”.

Inoltre il CHMP ha chiesto al richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire, nella sezione 4.2, istruzioni più dettagliate sulle modalità di monitoraggio e valutazione degli effetti del trattamento. Per la sezione 4.2 riferita alle formulazioni 4 mg compresse masticabili e 4 mg granulato orale è stata pertanto accettata la seguente formulazione:

SINGULAIR quale profilassi dell'asma nei pazienti dai 2 ai 5 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

Nei pazienti di 2-5 anni di età la broncocostrizione da esercizio può costituire la manifestazione predominante di un asma persistente che richiede un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. I pazienti vanno valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con il montelukast. Se non si ottiene una risposta soddisfacente andrà considerata la possibilità di una terapia aggiuntiva o diversa.”

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglietto illustrativo e del modulo 3;

- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette, il foglietto illustrativo e il modulo 3 proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato;

- il CHMP ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio di Singulair 4 mg granulato (in precedenza noto come "granulato orale") potrebbe essere armonizzata per i pazienti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni per le seguenti indicazioni:

- SINGULAIR è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.
- SINGULAIR può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma richiedenti l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (cfr. sezione 4.2).
- SINGULAIR è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

- il CHMP ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio di Singulair 4 mg compresse masticabili potrebbe essere armonizzata per i pazienti di 2-5 anni per le seguenti indicazioni:

- SINGULAIR è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.
- SINGULAIR può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma richiedenti l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (cfr. sezione 4.2).
- SINGULAIR è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Singulair e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINGULAIR 4 mg granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina di granulato contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granulato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SINGULAIR è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età è di una bustina di granulato da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. I dati di efficacia derivanti da studi clinici effettuati in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 2 anni con asma persistente sono limitati. La risposta clinica dei pazienti al trattamento con montelukast deve essere valutata entro un periodo di tempo compreso tra 2 e 4 settimane. In caso di mancata risposta clinica il trattamento va interrotto. La formulazione SINGULAIR 4 mg granulato non è raccomandata al di sotto dei 6 mesi di età.

Somministrazione di SINGULAIR granulato:

SINGULAIR granulato può essere somministrato per via orale o direttamente o mescolato con un cucchiaino di cibo soffice (per es.: passato di mela, gelato, carote e riso), freddo o a temperatura ambiente. La bustina non deve essere aperta se non immediatamente prima dell'uso. Dopo aver aperto la bustina, la dose piena di SINGULAIR granulato deve essere somministrata immediatamente (entro 15 minuti). Se mescolato al cibo, SINGULAIR granulato non deve essere conservato per farne uso successivamente. SINGULAIR granulato non è formulato per essere somministrato dissolto nei liquidi. I liquidi possono tuttavia essere assunti dopo la somministrazione. SINGULAIR granulato può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Raccomandazioni generali. L'effetto terapeutico di SINGULAIR sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere SINGULAIR 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.

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

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

SINGULAIR come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:

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

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

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

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 pediatriche tra i 6 e i 14 anni di età.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La diagnosi di asma persistente in bambini molto piccoli (6 mesi-2 anni) deve essere stabilita da un pediatra o da uno pneumologo.

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

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma 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 corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

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

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra SINGULAIR e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

SINGULAIR può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

SINGULAIR 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 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 di età ≥ 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 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 e
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 2 anni.

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

APPARATO	Pazienti adulti di età ≥ 15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)	Pazienti pediatriche da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		Dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, rash
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 3 mesi il profilo di sicurezza nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 2 anni si è mantenuto immutato.

Con l'uso commerciale del farmaco sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico: aumentata tendenza al sanguinamento.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi, infiltrazione eosinofila a livello epatico.

Disturbi psichiatrici: alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, allucinazioni, insonnia, iperattività psicomotoria (incluse irritabilità, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo, e tremore), depressione, pensieri e comportamenti suicidari (suicidalità) in casi molto rari.

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

Patologie cardiache: palpitazioni.

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

Patologie epatobiliari: livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, ecchimosi, orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema nodoso.

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

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

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Churg-Strauss (CSS) durante il trattamento con montelukast in pazienti asmatici (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antagonisti dei recettori leucotrienici

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastocellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT), rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due

ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi negli adulti vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di 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 del FEV₁: 5,43% vs 1,04%, rispettivamente 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 del FEV₁: 7,49% vs 13,3%, rispettivamente e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEFR 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 di salvataggio (RFD) l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra i gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9) ma all'interno del limite predefinito di non-inferiorità dal punto di vista clinico.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi: il VEF₁ 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 VEF₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di VEF₁ 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 VEF₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7. La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04, 1,84). La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

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

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) 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.

L'efficacia di montelukast nei pazienti dai 6 mesi ai 2 anni è supportata dall'estrapolazione dell'efficacia dimostrata nei pazienti asmatici dai 2 anni in su e si basa su dati di farmacocinetica simili, oltre che sull'assunzione che la storia naturale della patologia, la fisiopatologia e l'effetto del medicinale in queste popolazioni siano sostanzialmente simili.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (riduzione massima della FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

La formulazione in granulato da 4 mg somministrata ad adulti a digiuno è bioequivalente alla compressa masticabile da 4 mg. Nei pazienti pediatriche di età compresa fra 6 mesi e 2 anni, la C_{max} viene raggiunta 2 ore dopo la somministrazione della formulazione in granulato da 4 mg. La C_{max} in questi pazienti è superiore di circa due volte a quella degli adulti trattati con una compressa da 10 mg. La somministrazione concomitante di purea di mela e di un pasto standard ad alto contenuto di grassi con la formulazione in granulato non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di montelukast determinata con l'AUC (1.225,7 vs 1.223,1 ng·h/ml con e senza purea di mela, rispettivamente e 1.191,8 vs 1.148,5 ng·h/ml con e senza un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispettivamente).

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili 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 in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica 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 anomalie. 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,
Iprolosa (E463),
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionato in bustine in polietilene/alluminio/poliestere in:

Astucci da 7, 20, 28 e 30 bustine.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINGULAIR 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Di colore rosa, di forma ovale, biconvessa, con impresso SINGULAIR su un lato e MSD 711 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

SINGULAIR è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Per i bambini che hanno problemi nell'assumere una compressa masticabile, è disponibile una formulazione granulata (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di SINGULAIR 4 mg granulato). Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, SINGULAIR 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. La formulazione SINGULAIR 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei 2 anni di età.

Raccomandazioni generali. L'effetto terapeutico di SINGULAIR sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere SINGULAIR 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.

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

L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L'uso di montelukast come 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.

SINGULAIR come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:

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

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

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

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 pediatriche tra i 6 e i 14 anni di età.

E' disponibile granulato da 4 mg per pazienti pediatriche tra i 6 mesi e i 5 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

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

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma 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 corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

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

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra SINGULAIR e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

SINGULAIR può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Uso durante l'allattamento

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

SINGULAIR 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 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 di età ≥ 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni.

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

Apparato	Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane, n=461) (uno studio di 48 settimane, n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito 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 l'uso commerciale del farmaco sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico: aumentata tendenza al sanguinamento.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi ed infiltrazione eosinofila a livello epatico.

Disturbi psichiatrici: alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, allucinazioni, insonnia, iperattività psicomotoria (incluse irritabilità, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo, e tremore), depressione, pensieri e comportamenti suicidari (suicidalità) in casi molto rari.

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

Patologie cardiache: palpitazioni.

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

Patologie epatobiliari: livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, ecchimosi, orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema nodoso.

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

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

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Churg-Strauss (CSS) durante il trattamento con montelukast in pazienti asmatici (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antagonisti dei recettori leucotrienici

Codice ATC: R03D C03

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

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

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

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). 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 FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

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

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) 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 pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV₁ 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEF_R 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

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

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi: il VEF₁ 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 VEF₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di VEF₁ 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 VEF₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di

-3,6, -0,7. La percentuale di giorni con uso di β -agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β -agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5. La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04, 1,84). La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di 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 pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili 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 all'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 in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica 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 anomalie. 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,
Cellulosa microcristallina,
Iprolosa (E 463),
Ferro ossido rosso (E 172),
Croscarmellosa sodica,
Aroma di ciliegia,
Aspartame (E 951),
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionate in blister in poliammide/PVC/alluminio in:
Blister in confezioni da: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 compresse.
Blister (monodose), in confezioni da: 49, 50 e 56 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SINGULAIR 4 mg granulato - Astuccio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SINGULAIR 4 mg granulato

montelukast

Per bambini dai 6 mesi ai 5 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina di granulato contiene montelukast sodico, che corrisponde a 4 mg di montelukast

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Granulato

7 x1 bustina

20 x 1 bustina

28 x 1 bustina

30 x 1 bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

SINGULAIR 4 mg granulato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SINGULAIR 4 mg granulato - Bustina

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

SINGULAIR 4 mg granulato
montelukast

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 bustina

6. ALTRO

{Nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio}
[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SINGULAIR 4 mg compresse - Astuccio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SINGULAIR 4 mg compresse masticabili

montelukast

Per bambini dai 2 ai 5 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene aspartame (E 951). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 compresse masticabili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

SINGULAIR 4 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SINGULAIR 4 mg compresse - Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINGULAIR 4 mg compresse masticabili
montelukast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

SINGULAIR 4 mg granulato montelukast

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per il suo bambino personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali a quelli del suo bambino.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è SINGULAIR e a che cosa serve
2. Prima di prendere SINGULAIR
3. Come prendere SINGULAIR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SINGULAIR
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SINGULAIR E A CHE COSA SERVE

SINGULAIR è un antagonista del recettore dei leucotrieni che blocca delle sostanze che si chiamano leucotrieni. I leucotrieni causano il restringimento ed il rigonfiamento delle vie aeree nei polmoni. Il blocco dei leucotrieni migliora i sintomi dell'asma e aiuta a controllarlo.

Il medico ha prescritto SINGULAIR per il trattamento dell'asma del suo bambino, per prevenire i sintomi dell'asma sia durante il giorno che durante la notte.

- SINGULAIR viene usato per il trattamento dei pazienti tra i 6 mesi e i 5 anni di età che non sono adeguatamente controllati con i loro farmaci e hanno bisogno di farmaci aggiuntivi.
- SINGULAIR può essere usato anche come trattamento alternativo ai corticosteroidi per inalazione per i pazienti di età compresa fra 2 e 5 anni che non hanno preso di recente corticosteroidi per via orale per l'asma e che hanno mostrato di non essere in grado di usare corticosteroidi per via inalatoria.
- SINGULAIR previene anche il restringimento delle vie aeree indotto dall'esercizio fisico in pazienti dai 2 anni di età in su.

Il medico determinerà come usare SINGULAIR a seconda dei sintomi e della gravità dell'asma del suo bambino.

Cos'è l'asma?

L'asma è una malattia a lungo termine.

L'asma include:

- Difficoltà a respirare a causa del restringimento delle vie aeree. Il restringimento delle vie aeree peggiora e migliora in risposta a varie condizioni.
- Le vie aeree che reagiscono a molti stimoli irritativi, come fumo di sigaretta, polline, aria fredda, o esercizio fisico.

- Gonfiore (infiammazione) delle vie aeree.

I sintomi dell'asma comprendono: tosse, respiro corto e senso di oppressione al torace.

2. PRIMA DI PRENDERE SINGULAIR

Informare il medico su qualsiasi malattia presente al momento o avuta in passato e su qualsiasi allergia del suo bambino.

Non faccia prendere SINGULAIR al suo bambino

- se è allergico (ipersensibile) al montelukast o ad uno qualsiasi degli eccipienti di SINGULAIR (vedere 6. ALTRE INFORMAZIONI).

Faccia particolare attenzione con SINGULAIR

- se l'asma o la respirazione del suo bambino peggiorano, contatti immediatamente il medico.
- SINGULAIR per bocca non va usato per il trattamento degli attacchi acuti di asma. Se si verificano degli attacchi, seguire le istruzioni del medico. Tenga sempre con lei i farmaci per via inalatoria di emergenza del bambino per gli attacchi di asma.
- E' importante che il suo bambino prenda tutti i farmaci per l'asma prescritti dal medico. SINGULAIR non deve essere usato al posto di altri farmaci per l'asma che il medico ha prescritto il suo bambino.
- Se il suo bambino prende farmaci antiasma, sappia che se lui/lei accusa una associazione di sintomi quali sindrome simil-influenzale, formicolio o diminuzione del tatto alle braccia o alle gambe, peggioramento dei sintomi polmonari e/o arrossamento della pelle, deve consultare il medico.
- Il suo bambino non deve prendere acido acetilsalicilico (aspirina) o farmaci antiinfiammatori (detti anche farmaci antiinfiammatori non steroidei o FANS) se peggiorano l'asma.

Uso di SINGULAIR con altri medicinali

Alcuni farmaci possono tuttavia interferire con il funzionamento di SINGULAIR, o SINGULAIR può interferire con il funzionamento di altri farmaci.

Informi il medico se il suo bambino sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Dica al medico se il suo bambino sta prendendo le seguenti medicine prima di cominciare a prendere SINGULAIR:

- Fenobarbital (usato per il trattamento dell'epilessia)
- Fenitoina (usato per il trattamento dell'epilessia)
- Rifampicina (usato per il trattamento della tubercolosi e di alcune altre infezioni)

Uso di SINGULAIR con cibi e bevande

SINGULAIR granulato può essere preso indipendentemente dai pasti.

Gravidanza e allattamento

Questo paragrafo non è applicabile perché SINGULAIR 4 mg granulato si deve usare nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 5 anni. Le informazioni che seguono fanno tuttavia riferimento al principio attivo, montelukast.

Uso in gravidanza

Se è una donna in gravidanza o che potrebbe restare incinta, deve rivolgersi al medico prima di prendere SINGULAIR. Il medico stabilirà se lei può o non può prendere SINGULAIR in queste circostanze.

Uso durante l'allattamento

Non si sa se SINGULAIR può comparire nel latte umano. Se sta allattando o intende allattare, lei deve rivolgersi al medico prima di prendere SINGULAIR.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo paragrafo non è applicabile perché SINGULAIR 4 mg granulato si deve usare nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 5 anni. Le informazioni che seguono fanno tuttavia riferimento al principio attivo, montelukast.

Non sono attesi effetti su guida di veicoli e utilizzo di macchinari. Le risposte individuali ai farmaci possono tuttavia variare. Alcuni effetti collaterali (come capogiro e sonnolenza) che sono stati riportati molto raramente con SINGULAIR possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

3. COME PRENDERE SINGULAIR

- Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Il suo bambino deve prendere SINGULAIR ogni sera.
- La compressa deve essere presa anche se il suo bambino non ha sintomi o ha un attacco acuto di asma.
- Faccia sempre prendere SINGULAIR al suo bambino seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico del bambino o il farmacista.
- Deve essere preso per bocca.

Per bambini da 6 mesi a 5 anni:

Una bustina di SINGULAIR 4 mg granulato da prendere ogni giorno alla sera.

Se il suo bambino sta prendendo SINGULAIR, si assicuri che non prenda altri prodotti che contengono la stessa sostanza attiva, montelukast.

Per bambini da 6 mesi a 2 anni, è disponibile SINGULAIR 4 mg granulato.

Per bambini da 2 a 5 anni, sono disponibili SINGULAIR 4 mg compresse masticabili e SINGULAIR 4 mg granulato. La formulazione SINGULAIR 4 mg granulato non è raccomandata sotto i 6 mesi di età.

Come devo dare SINGULAIR granulato al mio bambino?

- Non aprire la bustina fino a che non si sia pronti per l'uso.
- SINGULAIR granulato può essere dato o:
 - Direttamente per bocca
 - OPPURE mescolato con un cucchiaino di alimenti di consistenza molle, freddo o a temperatura ambiente (per esempio purea di mela, gelato, purea di carote e riso).
- Mescolare tutto il contenuto di SINGULAIR granulato in un cucchiaino di cibo di consistenza molle, freddo o a temperatura ambiente, assicurandosi che la dose sia completamente mescolata con il cibo.

- Si assicuri che il bambino prenda subito (entro 15 minuti) tutto il contenuto del cucchiaino con la soluzione di granulato e alimenti. **IMPORTANTE:** non conservi la soluzione cibo/alimenti per farne uso successivamente.
- SINGULAIR granulato non deve essere sciolto nei liquidi. I liquidi possono comunque essere presi dopo l'assunzione di SINGULAIR granulato.
- SINGULAIR granulato può essere preso indipendentemente dai pasti.

Se il suo bambino prende più SINGULAIR di quanto deve

Consulti immediatamente il medico del bambino.

Nella maggioranza delle segnalazioni di sovradosaggio non ci sono stati effetti collaterali. I sintomi segnalati con maggiore frequenza con il sovradosaggio negli adulti e nei bambini comprendono dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività.

Se dimentica di dare SINGULAIR al suo bambino

Cerchi di far prendere SINGULAIR al suo bambino come è stato prescritto. Se tuttavia dimentica di far prendere una dose, continui a far prendere il farmaco secondo il dosaggio abituale. Non dia una dose doppia al suo bambino per compensare la dimenticanza della bustina.

Se il suo bambino interrompe il trattamento con SINGULAIR

Il trattamento con SINGULAIR può essere efficace contro l'asma del suo bambino solo se lui/lei continua a prenderlo. E' importante far continuare a prendere SINGULAIR per tutto il tempo che il medico lo ha prescritto. L'aiuterà a controllare l'asma del suo bambino.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di SINGULAIR, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, SINGULAIR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Negli studi clinici con SINGULAIR 4 mg granulato, gli effetti collaterali ritenuti correlati all'uso del farmaco segnalati più comunemente (si verificano in almeno 1 su 100 pazienti e in meno di 1 su 10 pazienti pediatrici trattati) sono stati:

- Diarrea
- Iperattività
- Asma
- Prurito e pelle squamosa
- Eruzione cutanea

Inoltre, i seguenti effetti collaterali sono stati segnalati negli studi clinici con SINGULAIR 10 mg compresse rivestite con film, 5 mg o 4 mg compresse masticabili:

- Dolore addominale
- Mal di testa
- Sete

Questi effetti collaterali sono stati normalmente lievi e si sono verificati con maggiore frequenza nei pazienti trattati con SINGULAIR rispetto a quelli trattati con placebo (una compressa che non contiene farmaci).

Inoltre, con l'uso commerciale del medicinale sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

- reazioni allergiche che includono gonfiore del volto, labbra, lingua e/o della gola che possono causare difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito e orticaria;
- sensazione di stanchezza, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo, irritabilità, tremore, depressione, pensieri ed azioni suicide (in casi molto rari), capogiro, sonnolenza, allucinazioni, alterazione del contenuto dei sogni, inclusi incubi e insonnia, formicolio, convulsioni;
- malessere, dolore articolare o muscolare inclusi crampi muscolari, bocca secca, nausea, vomito, disturbi digestivi, diarrea, epatite;
- aumentata tendenza al sanguinamento, lividi, tumefazioni del tessuto sottocutaneo di colore rosso dolenti alla pressione localizzate più comunemente sulla superficie anteriore delle gambe (eritema nodoso), palpitazioni;
- gonfiore.

Nel corso del trattamento di pazienti asmatici con montelukast è stato riportato, in casi molto rari, un complesso di sintomi quali una forma simil-influenzale, formicolio o torpore alle braccia o alle gambe, peggioramento dei sintomi polmonari e/o eruzione cutanea (sindrome di Churg-Strauss). Il paziente deve riferire subito al medico in caso si verifichino uno o più di questi sintomi.

Chieda al medico o al farmacista se desidera più informazioni sugli effetti collaterali. Segnali al medico del bambino o al farmacista qualsiasi effetto indesiderato diverso da quelli sopra riportati o se qualsiasi sintomo peggiora.

5. COME CONSERVARE SINGULAIR

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi questo farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla bustina con i sei numeri dopo la scritta SCAD. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi quattro numeri indicano l'anno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene SINGULAIR

- Il principio attivo è montelukast. Ogni bustina di granulato contiene montelukast sodico che corrisponde a 4 mg di montelukast.
- Gli eccipienti sono: Mannitolo, iprolosa (E 463) e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di SINGULAIR e contenuto della confezione

SINGULAIR 4 mg granulato, granulato bianco.

In confezioni da: 7, 20, 28, e 30 bustine.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni date da

[Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Bulgaria, Cipro, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito.

SINGULAIR

Italia

MONTEGEN

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

SINGULAIR 4 mg compresse masticabili montelukast

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per il suo bambino personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali a quelli del suo bambino.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è SINGULAIR e a che cosa serve
2. Prima di prendere SINGULAIR
3. Come prendere SINGULAIR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SINGULAIR
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È SINGULAIR E A CHE COSA SERVE

SINGULAIR è un antagonista del recettore dei leucotrieni che blocca delle sostanze che si chiamano leucotrieni. I leucotrieni causano il restringimento ed il rigonfiamento delle vie aeree nei polmoni. Il blocco dei leucotrieni migliora i sintomi dell'asma e aiuta a controllarlo.

Il medico ha prescritto SINGULAIR per il trattamento dell'asma del suo bambino, per prevenire i sintomi dell'asma sia durante il giorno che durante la notte.

- SINGULAIR viene usato per il trattamento dei pazienti tra i 2 e i 5 anni di età che non sono adeguatamente controllati con i loro farmaci e hanno bisogno di farmaci aggiuntivi.
- SINGULAIR può essere usato anche come trattamento alternativo ai corticosteroidi per inalazione per i pazienti dai 2 ai 5 anni che non hanno preso di recente corticosteroidi per via orale per l'asma e che hanno mostrato di non essere in grado di usare corticosteroidi per via inalatoria.
- SINGULAIR previene anche il restringimento delle vie aeree indotto dall'esercizio fisico in pazienti dai 2 anni di età in su.

Il medico determinerà come usare SINGULAIR a seconda dei sintomi e della gravità dell'asma del suo bambino.

Cos'è l'asma?

L'asma è una malattia a lungo termine.

L'asma comprende:

- Difficoltà a respirare a causa del restringimento delle vie aeree. Il restringimento delle vie aeree peggiora e migliora in risposta a varie condizioni.

- Le vie aeree che reagiscono a molti stimoli irritativi, come fumo di sigaretta, polline, aria fredda, o esercizio fisico.
- Gonfiore (infiammazione) delle vie aeree.

I sintomi dell'asma comprendono: tosse, respiro corto e senso di oppressione al torace.

2. PRIMA DI PRENDERE SINGULAIR

Informare il medico su qualsiasi malattia presente al momento o avuta in passato e su qualsiasi allergia del suo bambino.

Non faccia prendere SINGULAIR al suo bambino

- se è allergico (ipersensibile) al montelukast o ad uno qualsiasi degli eccipienti di SINGULAIR (vedere 6. ALTRE INFORMAZIONI).

Faccia particolare attenzione con SINGULAIR

- se l'asma o la respirazione del suo bambino peggiorano, contatti immediatamente il medico.
- SINGULAIR per bocca non va usato per il trattamento degli attacchi acuti di asma. Se si verificano degli attacchi, seguire le istruzioni del medico. Tenga sempre con lei i farmaci per via inalatoria di emergenza del bambino per gli attacchi di asma.
- E' importante che il suo bambino prenda tutti i farmaci per l'asma prescritti dal medico. SINGULAIR non deve essere usato al posto di altri farmaci per l'asma che il medico ha prescritto al suo bambino.
- Se il suo bambino prende farmaci antiasma, deve sapere che se lui/lei accusa una associazione di sintomi quali sindrome simil-influenzale, formicolio o diminuzione del tatto alle braccia o alle gambe, peggioramento dei sintomi polmonari e/o arrossamento della pelle, deve consultare il medico.
- Il suo bambino non deve prendere acido acetilsalicilico (aspirina) o farmaci antiinfiammatori (detti anche farmaci antiinfiammatori non steroidei o FANS) se peggiorano la sua **asma**.

Uso di SINGULAIR con altri medicinali

Alcuni farmaci possono tuttavia interferire con il funzionamento di SINGULAIR, o SINGULAIR può interferire con il funzionamento di altri farmaci del suo bambino.

Informi il medico se il suo bambino sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Dica al medico se il suo bambino sta prendendo le seguenti medicine prima di cominciare a prendere SINGULAIR:

- Fenobarbital (usato per il trattamento dell'epilessia)
- Fenitoina (usato per il trattamento dell'epilessia)
- Rifampicina (usato per il trattamento della tubercolosi e di alcune altre infezioni)

Uso di SINGULAIR con cibi e bevande

SINGULAIR 4 mg compresse masticabili non deve essere preso immediatamente prima o dopo i pasti; deve essere preso almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.

Gravidanza e allattamento

Questo paragrafo non è applicabile perché SINGULAIR 4 mg compresse masticabili si deve usare nei bambini di età compresa fra 2 e 5 anni. Le informazioni che seguono fanno tuttavia riferimento al principio attivo, montelukast.

Uso in gravidanza

Se è una donna in gravidanza o che potrebbe restare incinta, deve rivolgersi al medico prima di prendere SINGULAIR. Il medico stabilirà se lei può o non può prendere SINGULAIR in queste circostanze.

Uso durante l'allattamento

Non si sa se SINGULAIR può comparire nel latte umano. Se sta allattando o intende allattare, lei deve rivolgersi al medico prima di prendere SINGULAIR.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo paragrafo non è applicabile perché SINGULAIR 4 mg compresse masticabili si deve usare nei bambini di età compresa fra 2 e 5 anni. Le informazioni che seguono fanno tuttavia riferimento al principio attivo, montelukast.

Non sono attesi effetti su guida di veicoli e utilizzo di macchinari. Le risposte individuali ai farmaci possono tuttavia variare. Alcuni effetti collaterali (come capogiro e sonnolenza) che sono stati riportati molto raramente con SINGULAIR possono incidere sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di SINGULAIR

SINGULAIR compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Se il suo bambino è affetto da fenilchetonuria (un raro disturbo ereditario del metabolismo) tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina (equivalente a una quantità di fenilalanina pari a 0,674 mg per compressa masticabile da 4 mg).

3. COME PRENDERE SINGULAIR

- Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Per i bambini che hanno problemi nell'assumere una compressa masticabile, è disponibile una formulazione granulata.
- Il suo bambino deve prendere solo una compressa di SINGULAIR al giorno come prescritto dal medico.
- La compressa deve essere presa anche se il suo bambino non ha sintomi o ha un attacco acuto di asma.
- Faccia prendere sempre SINGULAIR al suo bambino seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico del bambino o il farmacista.
- Far prendere la compressa per bocca.

Per bambini da 2 a 5 anni:

Una compressa masticabile da 4 mg da prendere ogni giorno alla sera. SINGULAIR 4 mg compresse masticabili non deve essere preso immediatamente prima o dopo i pasti. Deve essere preso almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.

Se il suo bambino sta prendendo SINGULAIR, si assicuri che lui/lei non prenda altri medicinali che contengono la stessa sostanza attiva, montelukast.

Per i bambini dai 2 ai 5 anni, è disponibile SINGULAIR 4 mg compresse masticabili e 4 mg granulato. Per i bambini dai 6 ai 14 anni, è disponibile SINGULAIR 5 mg compresse masticabili. SINGULAIR 4 mg compresse masticabili non è raccomandato al di sotto dei 2 anni.

Se il suo bambino prende più SINGULAIR di quanto deve

Consulti immediatamente il medico del bambino.

Nella maggioranza delle segnalazioni di sovradosaggio non ci sono stati effetti collaterali. I sintomi segnalati con maggiore frequenza con il sovradosaggio negli adulti e nei bambini comprendono dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività.

Se dimentica di dare SINGULAIR al suo bambino

Cerchi di far prendere SINGULAIR al suo bambino come è stato prescritto. Se tuttavia dimentica di far prendere una compressa, continui a far prendere il farmaco secondo il dosaggio abituale. Non dia una dose doppia al suo bambino per compensare la dimenticanza della compressa.

Se il suo bambino interrompe il trattamento con SINGULAIR

Il trattamento con SINGULAIR può essere efficace contro l'asma solo se lui/lei continua a prenderlo.

E' importante per il suo bambino far continuare a prendere SINGULAIR per tutto il tempo che il medico lo ha prescritto. L'aiuterà a controllare l'asma del suo bambino.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di SINGULAIR, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, SINGULAIR può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Negli studi clinici con SINGULAIR 4 mg compresse masticabili, gli effetti collaterali ritenuti correlati all'uso del farmaco segnalati più comunemente (si verificano in almeno 1 su 100 pazienti e in meno di 1 su 10 pazienti pediatrici trattati) sono stati:

- Dolore addominale
- Sete

Inoltre, il seguente effetto collaterale è stato segnalato negli studi clinici con SINGULAIR 10 mg compresse rivestite con film e 5 mg compresse masticabili:

- Mal di testa

Questi effetti collaterali sono stati normalmente lievi e si sono verificati con maggiore frequenza nei pazienti trattati con SINGULAIR rispetto a quelli trattati con placebo (una compressa che non contiene farmaci).

Inoltre, con l'uso commerciale del medicinale sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

- reazioni allergiche che includono gonfiore del volto, labbra, lingua e/o della gola che possono causare difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito e orticaria;
- sensazione di stanchezza, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo, irritabilità, tremore, depressione, pensieri ed azioni suicide (in casi molto rari), capogiro,

- sonnolenza, allucinazioni, alterazione del contenuto dei sogni, inclusi incubi e insonnia, formicolio, convulsioni;
- malessere, dolore articolare o muscolare inclusi crampi muscolari, bocca secca, nausea, vomito, disturbi digestivi, diarrea, epatite;
- aumentata tendenza al sanguinamento, lividi, tumefazioni del tessuto sottocutaneo di colore rosso dolenti alla pressione localizzate più comunemente sulla superficie anteriore delle gambe (eritema nodoso), palpitazioni;
- gonfiore.

Nel corso del trattamento di pazienti asmatici con montelukast è stato riportato, in casi molto rari, un complesso di sintomi quali una forma simil-influenzale, formicolio o torpore alle braccia o alle gambe, peggioramento dei sintomi polmonari e/o eruzione cutanea (sindrome di Churg-Strauss). Il paziente deve riferire subito al medico in caso si verifichino uno o più di questi sintomi.

Chieda al medico o al farmacista se desidera più informazioni sugli effetti collaterali. Segnali al medico del bambino o al farmacista qualsiasi effetto indesiderato diverso da quelli sopra riportati o se qualsiasi sintomo persiste o peggiora.

5. COME CONSERVARE SINGULAIR

- Tenere SINGULAIR fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi SINGULAIR dopo la data di scadenza indicata in etichetta con i sei numeri dopo la scritta SCAD. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi quattro numeri indicano l'anno. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce e dall'umidità.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene SINGULAIR

- Il principio attivo è montelukast. Ogni compressa contiene montelukast sodico che corrisponde a 4 mg di montelukast.
- Gli eccipienti sono:

Mannitolo, cellulosa microcristallina, iprososa (E 463), ferro ossido rosso (E172), croscarmellosa sodica, aroma di ciliegia, aspartame (E 951), e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di SINGULAIR e contenuto della confezione

Le compresse masticabili di SINGULAIR da 4 mg sono di colore rosa, di forma ovale, biconvessa, con impresso SINGULAIR su un lato e MSD 711 sull'altro.

Blister in confezioni da: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 compresse.

Blister (monodose), in confezioni da: 49, 50 e 56 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione
in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione
in commercio e produttore

[Completare con i dati nazionali]

Informazione data da

[Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Repubblica Slovacca, Spagna, Svezia, Regno Unito.

SINGULAIR

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {GG.MM.AAAA.}