

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL

PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Angelini 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di montelukast (come montelukast sodico).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 84,7 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore beige, di forma quadrata, biconvesse, recanti la scritta "10" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Angelini è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di entità da lieve a moderata 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. Nei pazienti asmatici per i quali il medicinale è indicato per l'asma, Montelukast Angelini può anche fornire un sollievo sintomatico alla rinite allergica stagionale.

Montelukast Angelini è anche indicato per la profilassi dell'asma in cui la componente predominante è la broncoostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Montelukast Angelini sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. Montelukast Angelini può essere assunto con o senza cibo. È necessario consigliare ai pazienti di continuare ad assumere

Montelukast Angelini anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

Montelukast Angelini non deve essere usato in concomitanza con altri medicinali contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione da lieve a moderata della funzionalità epatica. Non sono disponibili dati su pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

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

Montelukast Angelini può essere aggiunto al regime terapeutico in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il trattamento con Montelukast Angelini può essere usato come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi per via inalatoria più gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato. Montelukast Angelini non deve essere usato bruscamente come terapia sostitutiva dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.4).

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvisare il paziente di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i consueti e appropriati rimedi medicinali di pronto intervento. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato per via inalatoria un agonista β -adrenergico a breve durata d'azione. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista β -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

Montelukast non deve essere usato bruscamente in sostituzione della terapia con corticosteroidi per via inalatoria od orale.

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, potrebbero sviluppare eosinofilia sistemica, che talvolta si

manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica a base di corticosteroidi. Talvolta questi casi sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non sia stato stabilito un rapporto causale con gli antagonisti del recettore dei leucotrieni, 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 nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

Nei pazienti con asma sensibile all'aspirina, il trattamento con montelukast non modifica la necessità di evitare l'assunzione di aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Nel corso di studi di interazione farmacologica, il dosaggio clinico raccomandato di montelukast non ha esercitato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti farmaci: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarina. L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita del 40% circa nei soggetti ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, è necessario usare cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8.

I dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri in modo marcato il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (per esempio paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e, in misura minore, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore del CYP 2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica a montelukast di 4,4 volte. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio ordinario di montelukast in caso di somministrazione concomitante con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati *in vitro*, non si prevedono interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad esempio trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast e itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha causato aumenti significativi dell'esposizione sistemica a montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale.

I limitati dati disponibili sulla gravidanza non suggeriscono alcuna relazione causale fra Montelukast Angelini e le malformazioni (per esempio difetti degli arti) che sono state raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast Angelini può essere usato in gravidanza solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

Allattamento al seno

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

Montelukast Angelini può essere usato durante l'allattamento materno solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità dei pazienti di guidare o usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

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

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti ed adolescenti asmatici di età pari o superiore a 15 anni
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti ed adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale di età pari o superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche asmatiche dai 6 ai 14 anni
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni
- granulato da 4mg in 175 pazienti pediatriche da 6 mesi a 2 anni di età

Montelukast è stato valutato negli studi clinici in pazienti con asma intermittente come segue:

- granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1.038 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

Nel corso degli studi clinici condotti su pazienti asmatici trattati con montelukast sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) - e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo - le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco:

Classificazione per sistemi ed organi	Pazienti adulti 15 o più anni di età (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 di età (uno studio di 8 settimane; n=201); (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)	Pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni di età (uno studio di 6 settimane; n= 175)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		Dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici con un limitato numero di pazienti fino a 2 anni per gli adulti e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni d'età, il profilo di sicurezza non si è modificato. Cumulativamente, 502 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più. In caso di trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non si è modificato anche in questi pazienti. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni d'età non si è modificato con il trattamento fino a 3 mesi.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse segnalate nell'uso post-marketing sono riportate di seguito in base alla classificazione sistemica organica e alle esperienze avverse specifiche. Le categorie della frequenza sono state stimate in base agli studi clinici pertinenti.

Classificazione per sistemi ed organi	Termini dell'evento avverso	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori §	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumento della predisposizione al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi Infiltrazione eosinofilica epatica	Non Comune Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione inclusi comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (tra cui irritabilità, irrequietezza, tremori **)	Non Comune
	alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, idea e comportamento suicida (tendenze suicide)	Molto raro

Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4) Eosinofilia polmonare	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea§§, nausea§§, vomito§§	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Aumento dei valori delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusi epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico misto).	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea §§	Comune
	Contusione, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia§§	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

* Categoria di frequenza: definita per ciascun termine di evento avverso in base all'incidenza riportata nei database degli studi clinici: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$).

§ Questo evento avverso, segnalato come molto comune nei pazienti che avevano assunto montelukast, è stato segnalato come comune anche nei pazienti trattati con placebo durante gli studi clinici.

§§ Questo evento avverso, segnalata come comune nei pazienti che avevano ricevuto ,montelukast, è stato segnalato come comune anche nei pazienti trattati con il placebo durante gli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni negli adulti e nei bambini con dosaggi fino 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati degli esami clinici e di laboratorio erano in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non ci sono state esperienze avverse. 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 e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico , antagonisti del recettore dei leucotrieni
Codice ATC: R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, comprese le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT₁) si trova nelle vie aeree umane

(incluse le miocellule lisce e i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule pro-infiammatorie (inclusi gli eosinofili e alcune cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati alla fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica.

Nell'asma gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare e il reclutamento degli eosinofili.

Nella rinite allergica i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale in seguito all'esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associati ai sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree e i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto oralmente attivo che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast, già a partire da dosi di 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 β-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili plasmatici periferici sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici. In uno studio separato il trattamento con montelukast ha ridotto in modo significativo gli eosinofili nelle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, migliorando al contempo il controllo clinico dell'asma.

Nel corso di studi sull'adulto montelukast, a un dosaggio di 10 mg una volta al giorno, ha dimostrato di migliorare il FEV₁ mattutino rispetto al placebo (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%) e il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min) e di diminuire in modo significativo 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 dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

Nel corso di studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dai corticosteroidi per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV₁: 5,43% vs 1,04%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto a beclometasone (200 µg due volte al giorno con un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV₁: 7,49% vs 13,3%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%).

Tuttavia, rispetto a beclometasone, un'elevata percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (per esempio il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale,

mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Per valutare l'uso di montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale è stato condotto uno studio clinico su pazienti asmatici adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio montelukast 10 mg compresse somministrato una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite rispetto al placebo.

Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è formato dalla media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

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

In uno studio di 12 settimane condotto su pazienti 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 5% del FEV₁ basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata dello studio di 12 settimane. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine condotto su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina che hanno ricevuto un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast ha determinato rispetto al placebo un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale per 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 viene 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 orale media è del 64%. La biodisponibilità e la C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

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

Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo *steady state* è pari in media a 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 viene ampiamente metabolizzato. Nel corso di studi effettuati con dosaggi terapeutici le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non sono state rilevabili allo *steady state* né nell'adulto né nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo di montelukast. Anche il CYP 3A4 e 2C9 possono offrire un contributo limitato, sebbene sia stato dimostrato che itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non altera le variabili farmacocinetiche di montelukast nei soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast al giorno. Sulla base dei 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

Negli adulti sani la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. In seguito alla somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato rilevato nelle feci raccolte per cinque giorni e meno dello 0,2% è stato rilevato nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare, non si prevede la necessità di aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non ci sono dati relativi alla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato stabilito che nel topo montelukast non è fototossico per i raggi UVA, UVB o lo spettro visibile della luce a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico).

Nel roditore montelukast non è risultato mutageno nei test *in vitro* e *in vivo* né oncogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa tipo EF
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa 6 cps

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 400

Ossido di ferro giallo (E 172)

Ossido di ferro rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale, per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni

blister in OPA/Al/PVC/Al contenenti:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140, 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

Eventuali quantità di medicinale inutilizzato devono essere smaltite in osservanza con le vigenti normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.

Via Amelia, 70 - 00181 ROMA

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

040346013 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346025 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346037 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346049 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346052 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346064 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

040346076 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346088 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 49 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346090 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346102 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346114 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346126 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346138 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346140 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346153 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 140 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
040346165 - "10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2012

Data dell'ultimo rinnovo: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO