

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Fidia 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene montelukast sodico, pari a 10 mg di montelukast.

Eccipienti con effetti noti:

lattosio monoidrato 89.3 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Le compresse da 10 mg rivestite con film sono di colore da giallo chiaro a beige, di forma rotonda, biconvessa. Le compresse hanno "M9UT" impresso su un lato e "10" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse da 10 mg rivestite con film, sono indicate 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 gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici in cui Montelukast è indicato per l'asma.

Le compresse rivestite con film da 10 mg sono anche indicate per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

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

Le compresse da 10 mg rivestite con film non devono essere usate in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sodico sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Montelukast può essere assunto con o senza cibo. Avvisare il paziente di continuare ad assumere montelukast sodico anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

Terapia con montelukast sodico in relazione ad altri trattamenti per l'asma

Montelukast sodico può essere usato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi per via inalatoria. Montelukast sodico non è una terapia sostitutiva dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere sezione 4.4).

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti di età superiore ai 15 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 14 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per bambini di età compresa tra 2 e 5 anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 beta-adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista beta-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, sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non sia stata stabilita la relazione causale con l'antagonismo recettoriale 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 rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina, il trattamento con montelukast non modifica la necessità di evitare l'assunzione di aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

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 ed altre forme di interazione

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

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (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 notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 ed in maniera meno significativa del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardante montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4.4 volte. Non è necessario alcun aggiustamento di dose di montelukast se contemporaneamente somministrato con gemfibrozil o altri inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole riguardo al potenziale aumento di reazioni avverse.

Sulla base di dati *in vitro*, non sono previste interazioni clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (es. trimetoprim). La concomitante somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, comporta un aumento non significativo della disponibilità sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso Durante la Gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi in gravidanza o nello sviluppo embrionale/fetale.

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

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

Uso Durante l'allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere sezione 5.3).

Non è noto se montelukast venga escreto nel latte materno umano.

Montelukast sodico 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, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti di età dai 15 anni in su.
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti adulti asmatici con rinite allergica

stagionale di età dai 15 anni in su.

- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni e
- Granuli da 4 mg in 175 pazienti pediatrici da 6 mesi ai 2 anni.

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

- 4 mg granulato e compresse masticabili in 1038 pazienti pediatrici dai 6 mesi a 5 anni di età

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

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi da 12-settimane; n=795)	Pazienti Pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56-settimane; n=120)	Pazienti Pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio da 12-settimane; n=461) (uno studio da 48-settimane; n=278)	Pazienti Pediatrici da 6 mesi in su a 2 anni (uno studio da 6-settimane; n=175)
Disordini del sistema nervoso	mal di testa	mal di testa		ipercinesia
Disordini respiratori, toracici e mediastinici				asma
Disordini gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
Disordini dei tessuti cutanei e subcutanei				dermatite eczematosa, rash
Disordini sistemici e condizioni relative alla			sete	

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

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti e fino a 6 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo degli eventi indesiderati 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 un trattamento fino a 3 mesi, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni non si è modificato.

Esperienze post-marketing:

Le reazioni avverse riportate nell'utilizzo post-marketing sono listate nella tabella sotto riportata, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categoria di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione sistemico-organica	Termine dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopietico	Aumento della tendenza al sanguinamento	Rara
Disordini del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila epatica	Molto rara
Disordini psichiatrici	Anormalità dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo od ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara
	allucinazioni, disorientamento, pensiero e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto rara
Disordini del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Disturbi cardiaci	palpitazioni	Rara
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Gastrointestinali	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡,	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune

Disordini epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi (ALT, AST)	Comune
	epatite (incluse lesioni colestatiche, epatocellulari ed epatiche di tipo miste).	Molto rara
Disordini della pelle e dei tessuti sottocutanei	Rash cutaneo‡	Comune
	lividi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Disturbi del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e del tessuto osseo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Disordini sistemici e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>*Frequency Category: Definita per ciascun Termine di Esperienza avversa secondo l'incidenza segnalata nella base dati degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10,000$).</p> <p>†Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.</p> <p>‡Questa esperienza avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In

studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: 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). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT₁) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le mio cellule lisce ed i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule pro infiammatorie (inclusi gli eosinofili ed alcune cellule staminali della serie mieloide).

I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare, ed il reclutamento degli eosinofili.

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

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un 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) e nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora 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 beta-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 sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a

quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti beta-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 mcg 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 beta-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).

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale al risveglio, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). 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 obiettivo primario di questo studio.

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 PEF_R 27.9 L/min vs 17.8) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11.7% vs +8.2%).

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 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 pediatrici da 6 a 14 anni di età (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 beta-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%. La biodisponibilità dopo somministrazione 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.

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 sui ratti 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 <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

Gli effetti sulla fertilità non-clinica e studi sullo sviluppo fetale (lieve riduzione della fertilità nelle femmine di ratto e un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta nei conigli) sono state osservate soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla esposizione massima nell'uomo indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Altri dati dagli studi non-clinici non aggiungono informazioni rilevanti a quello già descritto nelle altre sezioni di questo RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E 463)
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al:Al contenente 28 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

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

Montelukast Fidia 10 mg compresse rivestite con film – 28 compresse - n. AIC: 042457010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco