#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Teva 10 mg compresse rivestite con film

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10,40 mg di montelukast sodico, equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 122,2 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore beige, rotonda, con impresso "93" su un lato e "7226" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

# 4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Teva è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti dai 15 anni di età in su 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. In quei pazienti asmatici nei quali montelukast è indicato per il trattamento dell'asma, montelukast può fornire anche un sollievo dei sintomi da rinite allergica stagionale.

Montelukast Teva è anche indicato per la profilassi dell'asma, nei pazienti dai 15 anni di età in su, laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

# 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## **Posologia**

La dose per gli adulti dai 15 anni di età in su con asma, o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è di una compressa da 10 mg al giorno, da prendere alla sera. Montelukast Teva può essere assunto con o senza cibo.

# Raccomandazioni generali

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

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

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

Montelukast Teva può essere aggiunto al regime terapeutico in atto per il paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria: Il trattamento con montelukast può essere usato come terapia aggiuntiva nei pazienti, quando gli altri agenti, come i corticosteroidi per via inalatoria più il trattamento con beta agonisti a breve durata d'azione "al bisogno", non forniscono un adeguato controllo clinico. Quando il trattamento con montelukast viene usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, montelukast non deve sostituire improvvisamente la terapia con corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

## Popolazioni speciali

Non sono necessari aggiustamenti della dose in anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzione epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. La dose è la stessa per i pazienti di entrambi i sessi.

## Popolazione pediatrica

L'uso di Montelukast Teva 10 mg compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 15 anni di età per insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 5 mg.

Per i pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 4 mg.

Per i pazienti pediatrici, che hanno problemi ad assumere la compressa masticabile, è disponibile una formulazione in granulato da 4 mg.

## 4.3 Controindicazioni

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

## 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  $\beta$ -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 sostituire improvvisamente la terapia con corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una correlazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni non e 'stata 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 rivalutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Teva 10 mg compresse rivestite con film.

Il trattamento con montelukast non cambia la necessità dei pazienti con asma aspirina-sensibile, di evitare di assumere l'aspirina e gli altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

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

## 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, 2C8, e 2C9, 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 medicinali 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 medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che ha coinvolto montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi CYP2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento del dosaggio abituale di montelukast è richiesto in caso di cosomministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati in vitro, non sono previsti interazioni farmacologiche clinicamente

importanti con inibitori del CYP2C8 meno potenti (ad esempio, trimetoprim). La cosomministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha comportato alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica a montelukast.

# 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

## Gravidanza

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

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

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

#### 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.

Montelukast Teva può essere usato nelle donne che allattano al seno 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 in pazienti con asma persistente come seque:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti asmatici dai 15 anni di età in su
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni
- Compresse masticabili 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età e
- Granulato da 4 mg in 175 pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni di età.

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

• 4 mg granulato e compresse masticabili in 1.038 pazienti pediatrici da 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 in pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata nei pazienti trattati con il placebo:

| Apparato  | Pazienti Adulti<br>da 15 anni in<br>su (due studi<br>di 12<br>settimane;<br>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) | Pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175) |
|---|--|---|---|---|
| Patologie del sistema nervoso                                       | cefalea  | cefalea   | 3///  | ipercinesia   |
| Patologie<br>respiratorie,<br>toraciche,<br>mediastiniche           |  | 70/   |   | asma  |
| Patologie<br>gastrointestinali                                      | dolore<br>addominale   |   | dolore<br>addominale  | diarrea   |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                     |  |   |   | Dermatite<br>eczematosa<br>, rash   |
| Patologie<br>sistemiche e<br>condizioni<br>relative alla sede<br>di | 14.011   |   | sete  |   |
| somministrazion<br>e  |  |   |   |   |

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

Complessivamente, 502 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. In questi pazienti con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza non è cambiato. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 2 anni di età non è cambiato con il trattamento fino a 3 mesi.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso post-marketing

La frequenza delle reazioni avverse è classificata in base a quanto segue: 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), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per Terminologia | Categoria di |
|----------------------------------|--------------|
|----------------------------------|--------------|

| sistemi e organi           | dell'esperienza avversa                      | frequenza*   |
|----------------------------|--|--------------|
| Infezioni ed infestazioni  | infezione del tratto respiratorio            | Molto comune |
|                            | superiore †                                  |              |
| Patologie del sistema      | aumentata tendenza al                        | Raro         |
| emolinfopoietico           | sanguinamento                                |              |
| Disturbi del sistema       | reazioni di ipersensibilità,                 | Non comune   |
| immunitario                | inclusa anafilassi                           |              |
|                            | infiltrazione eosinofila a livello           | Molto raro   |
|                            | epatico                                      |              |
| Disturbi psichiatrici      | alterazione dell'attività onirica            | Non comune   |
|                            | inclusi incubi, insonnia,                    |              |
|                            | sonnambulismo, irritabilità,                 |              |
|                            | ansia, irrequietezza, agitazione             |              |
|                            | comprendente comportamento                   |              |
|                            | aggressivo o ostilità,                       |              |
|                            | depressione                                  | Deve         |
|                            | tremore                                      | Raro         |
|                            | allucinazioni, disorientamento,              | Molto raro   |
|                            | pensieri e comportamento                     |              |
|                            | suicidari (propensione al                    |              |
| Patologie del sistema      | suicidio), disfemia<br>capogiro, sonnolenza, | Non comune   |
| nervoso                    | parestesia/ipoestesia,                       | Non comune   |
| Tiel voso                  | convulsioni                                  |              |
| Patologie cardiache        | palpitazioni                                 | Raro         |
| Patologie respiratorie,    | epistassi                                    | Non comune   |
| toraciche e                | Sindrome di Churg-Strauss                    | Molto raro   |
| mediastiniche              | (CSS) (vedere paragrafo 4.4)                 |              |
| Patologie                  | diarrea ‡, nausea ‡, vomito ‡                | Comune       |
| gastrointestinali          | bocca secca, dispepsia                       | Non comune   |
| Patologie epatobiliari     | livelli elevati delle transaminasi           | Comune       |
|                            | sieriche (ALT, AST)                          |              |
|                            | epatite (compreso il danno                   | Molto raro   |
| \ \                        | epatico colestatico,                         |              |
|                            | epatocellulare e di tipo misto)              |              |
| Patologie della cute e del | eruzione cutanea ‡                           | Comune       |
| tessuto sottocutaneo       | ecchimosi, orticaria, prurito                | Non comune   |
|                            | angioedema                                   | Raro         |
|                            | eritema nodoso, eritema                      | Molto raro   |
|                            | multiforme                                   |              |
| Patologie del sistema      | artralgia, mialgia inclusi crampi            | Non comune   |
| muscoloscheletrico e del   | muscolari                                    |              |
| tessuto connettivo         |  |              |
| Patologie sistemiche e     | piressia ‡                                   | Comune       |
| condizioni relative alla   | astenia/affaticamento,                       | Non comune   |
| sede di somministrazione   | malessere, edema                             |              |

<sup>†</sup> Questa esperienza avversa, riportata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

<sup>‡</sup> Questa esperienza avversa, riportata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come comune nei pazienti che avevano

ricevuto placebo negli studi clinici.

# 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: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

# 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 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 (LTC4, LTD4, LTE4) 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). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) rilevato nell'uomo a livello delle vie respiratorie, (incluse le cellule muscolari lisce e i macrofagi delle vie aeree) e a livello delle altre cellule pro-infiammatorie (inclusi gli eosinofili e certe cellule staminali mieloidi). CysLTs sono stato correlati con la patofisiologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma gli effetti mediati dai leucotrieni includono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, CysLTs vengono rilasciati dalla mucosa nasale dopo l'esposizione all'allergene, durante le fasi sia precoce che tardiva della reazione allergica e sono associati coi 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 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) e 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  $\beta$ -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 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  $\beta$ -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  $\mu$ g 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, 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). Anche 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 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  $\beta$ -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

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 pediatrici 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 (Cmax), nell'adulto viene raggiunto tre ore (Tmax) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e Cmax 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 Cmax nell'adulto viene raggiunta dopo due 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 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 anormalità. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

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

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

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

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Sodio laurilsolfato Lattosio monoidrato Idrossipropilcellulosa Amido pregelatinizzato (mais) Carbossimetilamido sodico (tipo A) (mais) Magnesio stearato

Rivestimento
Opadry 20A23676 giallo contenente
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

# 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

#### 6.3 Periodo di validità

3 anni

# 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister Alluminio/Alluminio:

Montelukast Teva 10 mg compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 e 120 compresse e in confezioni calendario da: 7, 14, 28, 56 e 98 compresse.

È' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

#### 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040673016 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL 040673028 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673030 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673042 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673055/ "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673067 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673079 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673081 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673093 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673105 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673117 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER

040673129 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673182 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040673131 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL Confezione Calendario

040673143 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL Confezione Calendario

040673156 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL Confezione Calendario

040673168 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL Confezione Calendario

040673170 "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL Confezione Calendario

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

Data della prima autorizzazione: 09/08/2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO