

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monkasta 4 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 4 mg di montelukast (come montelukast sodico).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa masticabile contiene 1,2 mg di aspartame.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compresse rosa, marmorizzate, rotonde, lievemente biconvesse con i bordi smussati e 4 iscritto su di un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Monkasta è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti tra i 2 e i 5 anni di età con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Monkasta può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a bassa dose per i pazienti tra i 2 e i 5 anni di età con asma persistente lieve che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Monkasta è indicato anche nella profilassi dell'asma nei bambini di età pari e superiore ai 2 anni nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Questo medicinale deve essere somministrato a un bambino sotto la supervisione di un adulto.

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno da assumere la sera. Se assunto insieme al cibo, Monkasta deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Non è necessario alcun adattamento della dose all'interno di questa fascia di età.

#### Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Monkasta sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere Monkasta anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

Non è necessaria una correzione del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

### *Monkasta come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente*

Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi per via inalatoria a basso dosaggio nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), bisogna valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

### *Monkasta come profilassi dell'asma in pazienti tra i 2 e i 5 anni di età nei quali la componente predominante è il broncocostrizione indotta da esercizio*

Nei pazienti tra i 2 e i 5 anni di età la broncocostrizione indotta da esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente che richiede trattamento con corticosteroidi per inalazione. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non si ottiene una risposta soddisfacente, deve essere considerata una terapia addizionale o differente.

### *Terapia con Monkasta in relazione ad altri trattamenti per l'asma*

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

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti e adolescenti dai 15 anni in su.

### *Popolazione pediatrica*

Non somministrare Monkasta 4 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore a 2 anni. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di montelukast 4 mg compresse masticabili in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatriche da 6 a 14 anni.

Per i bambini che hanno problemi nell'assumere le compresse masticabili, è disponibile una formulazione in granuli.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere masticate prima di essere ingerite.

## **4.3 Controindicazioni**

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti devono essere informati di non usare mai montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un  $\beta$ -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino di più inalazioni di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione del solito.

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

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi per uso orale possano essere ridotti quando si assume contemporaneamente montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con medicinali anti-asma fra cui montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi sono stati talvolta associati alla riduzione o cessazione della terapia con corticosteroidi orali. Poiché non è stata stabilita una relazione casuale con il recettore agonista dei leucotrieni, il medico deve essere informato in caso di eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si manifestano nei pazienti. Lo stato dei pazienti in cui si manifestano questi sintomi deve essere valutato nuovamente e i loro regimi di cura rivisti.

Il trattamento con montelukast non altera la necessità di pazienti con asma sensibile all'aspirina per evitare l'assunzione di aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Monkasta contiene aspartame. Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i bambini affetti da fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Montelukast può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sottostante la curva di concentrazione nel plasma (AUC) per montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenobarbitale. Poiché montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, 2C8 e 2C9 si deve prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, 2C8 and 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Tuttavia, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardanti montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (per es. paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, della forma 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi i CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio di mantenimento di montelukast dopo la co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (per es. trimetoprim).

La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha determinato un significativo aumento dell'esposizione sistemica del montelukast.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non indicano una relazione causale tra montelukast e le malformazioni (per es. difetti agli arti) che sono stati di rado riferiti nella fase post-marketing in tutto il mondo.

Monkasta può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

### Allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se i metaboliti di montelukast siano secreti nel latte umano.

Monkasta può essere usato in madri in allattamento solo se è da considerarsi strettamente necessario.

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

Monkasta ha influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia singoli individui hanno riportato 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 4000 pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in poi.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

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

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

I seguenti effetti indesiderati correlati al farmaco in studi clinici sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ) in pazienti trattati con montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni in su (due studi da 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio da 12 settimane; n=461) (uno studio da 48 settimane; n=278)</b>
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

Con un trattamento prolungato negli studi clinici con un numero limitato di pazienti di durata fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

In totale, 502 pazienti pediatrici da 2 a 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. Con il trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non è cambiato neanche in questi pazienti.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella che segue sono elencate le reazioni avverse riportate nell'uso post-marketing, secondo Classificazione per Sistemi e Organi e specifica terminologia delle reazioni avverse. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori†
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	aumentata tendenza all'emorragia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi
	Molto Raro	infiltrazione eosinoflica epatica
Disturbi psichiatrici	Non comune	sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore§)
	Raro	disturbi dell'attenzione, perdita di memoria
	Molto Raro	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidari (tendenza al suicidio)
Patologie del sistema nervoso	Non comune	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni
Patologie cardiache	Raro	palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	epistassi
	Molto raro	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	eosinofilia polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea‡, nausea‡, vomito‡
	Non comune	bocca secca, dispepsia
Patologie epatobiliari	Comune	livelli elevati di transaminasi nel siero (ALT, AST)
	Molto Raro	epatite (incluso danno colestatico, epatocellulare e di tipo misto)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea‡
	Non comune	contusioni, orticaria, prurito
	Raro	angioedema

	Molto raro	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia†
	Non comune	astenia/affaticamento, malessere, edema
*Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa dall'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ).		
† Questa reazione avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.		
‡ Questa reazione avversa, segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.		
§ Categoria di frequenza: Raro.		

### 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

Negli studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono report di adulti e bambini con una dose pari a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte dei report di sovradosaggio.

### Sintomi di sovradosaggio

Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

### Gestione del sovradosaggio

Non ci sono informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie aeree, Antagonisti dei recettori leucotrienici, Codice ATC: R03DC03.

### Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività.

Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi come 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un  $\beta$ -agonista si è aggiunto a quello causato da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo clinico dell'asma.

### Efficacia e sicurezza clinica

In studi su adulti, montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEF) (cambiamento di 24,5 L/min contro 3,3 L/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del  $\beta$ -agonista (cambiamento di -26,1 % contro -4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità di montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del  $\beta$ -agonista: -8,70% rispetto a 2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200  $\mu$ g due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,49% rispetto a 13,3%; uso del  $\beta$ -agonista: -28,28% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni, montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha migliorato, in confronto al placebo, i parametri di controllo dell'asma, indipendentemente dalla concomitante terapia di controllo (corticosteroidi da inalazione/nebulizzazione o sodio cromoglicato da inalazione/nebulizzazione). Il 60% dei pazienti non era sottoposto ad alcuna terapia di controllo. Rispetto al placebo, montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, dispnea, problemi respiratori e limitazione delle attività) e i sintomi notturni. In riferimento al placebo, montelukast ha inoltre diminuito l'uso del  $\beta$ -agonista "al bisogno" e del corticosteroide in casi di emergenza dovuto al peggioramento dell'asma. I pazienti a cui è stato somministrato montelukast hanno avuto più giorni senza asma rispetto a quelli cui veniva dato il placebo. Un effetto del trattamento è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo su pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve ed episodiche esacerbazioni, montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ( $p \leq 0.001$ ) ha ridotto significativamente il tasso annuale di episodi di esacerbazione (EE) da asma, in confronto al placebo



(rispettivamente 1,60 EE rispetto a 2,34 EE), [EE definito come  $\geq 3$  giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'assunzione di  $\beta$ -agonisti, o corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o l'ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione degli EE annuali è stata di 31,9%, con un 95% IC di 16,9, 44,1.

In uno studio controllato con placebo in pazienti pediatriche tra i 6 mesi e i 5 anni di età con asma intermittente ma senza asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato in un periodo di 12 mesi, sia in regime di 4 mg una volta al giorno o in una serie di cicli di 12 giorni iniziati ciascuno all'inizio di un episodio di sintomi intermittenti. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo in un numero di episodi asmatici culminati in attacchi d'asma, definiti come un episodio di asma che richiede utilizzo di risorse sanitarie quali una visita non programmata dal medico, al pronto soccorso o in ospedale o trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni, montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria ( $FEV_1$ : cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEF: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del  $\beta$ -agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valori di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia di montelukast rispetto a fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, montelukast non è stato inferiore a fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD – Rescue-free days). Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (least square, LS) è stato -2,8 % con un 95 % IC di - 4,7, - 0,9. Sia montelukast che fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

$FEV_1$  è aumentato da 1,83 L a 2,09 L nel gruppo montelukast e da 1,85 L a 2,14 L nel gruppo fluticasone. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 L con un 95% IC di -0,06, 0,02. L'incremento medio dal valore di base in % prevista di  $FEV_1$  è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di  $FEV_1$  è stata di -2,2% con un 95% IC di -3,6, -0,7.

La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di  $\beta$ -agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di  $\beta$ -agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9, 4,5.

La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con odds ratio (IC 95%) uguale a 1,38 (1,04, 1,84).

La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata 7,3% con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (EIB) (perdita massima in  $FEV_1$ : 22,33% per montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base  $FEV_1$ : 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatriche tra i 6 e i 14 anni (massima perdita in  $FEV_1$ : 18,27% rispetto 26,11%, tempo per

la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di β-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C<sub>max</sub> è raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione in adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

Dopo la somministrazione di una compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni a digiuno, C<sub>max</sub> è raggiunta 2 ore dopo la somministrazione. Il valore medio di C<sub>max</sub> è del 66% ed è superiore così come il valore medio di C<sub>min</sub> è minore rispetto ad adulti che ricevono una compressa da 10 mg.

### Distribuzione

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di stato stazionario il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

### Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti del montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di stato stazionario sia negli adulti che nei bambini.

Il citocromo P450 2C8 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo di montelukast. Inoltre CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, anche se è stato dimostrato che l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non modifica le variabili farmacocinetiche di montelukast nei soggetti sani cui sono stati somministrati giornalmente 10 mg di montelukast. Sulla base dei risultati *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni plasmatiche terapeutiche del montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

### Eliminazione

La clearance plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per 5 giorni e meno dello 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

### Caratteristiche nei pazienti

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'adulto), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità animale, sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state: aumento della secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella osservata a dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti avversi si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica osservata alla dose clinica). In studi su animali, montelukast non ha interessato la fertilità o la capacità riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione sistemica clinica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5.000 mg/kg in topi e ratti (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto del peso di 50 kg).

È stato determinato che montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Montelukast non è risultato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Aspartame (E951)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Aroma di ciliegia (contiene anche glicerolo triacetato (E1518))  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Al/PVC//Al, dimensioni delle confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 o 200 compresse masticabili per scatola.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040398012 '4 mg compresse masticabili'7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398024 '4 mg compresse masticabili'10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398036 '4 mg compresse masticabili'14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398048 '4 mg compresse masticabili'20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398051'4 mg compresse masticabili'28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398063 '4 mg compresse masticabili'30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398075 '4 mg compresse masticabili'49 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398087 '4 mg compresse masticabili'50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398099 '4 mg compresse masticabili'56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398101 '4 mg compresse masticabili'84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398113 '4 mg compresse masticabili'90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398125 '4 mg compresse masticabili'98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398137 '4 mg compresse masticabili'100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398149 '4 mg compresse masticabili'140 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398152 '4 mg compresse masticabili'200 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 07/08/2012

Data del rinnovo più recente: 27/09/2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monkasta 5 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 5 mg di montelukast (come montelukast sodico).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa masticabile contiene 1,5 mg di aspartame.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compresse rosa, marmorizzate, rotonde, lievemente biconvesse con i bordi smussati e 5 iscritto su di un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Monkasta è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Monkasta può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a bassa dose per pazienti con asma persistente lieve che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Monkasta è indicato anche nella profilassi dell'asma nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5mg al giorno da assumere la sera. Se assunto insieme al cibo, Monkasta deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Non è necessario alcun adattamento della dose all'interno di questa fascia di età.

#### Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Monkasta sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere Monkasta anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

Non è necessaria una correzione del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

### *Monkasta come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente*

Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi per via inalatoria a basso dosaggio nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), bisogna valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

### *Terapia con Monkasta in relazione ad altri trattamenti per l'asma*

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

Le compresse da 10 mg sono disponibili per adolescenti dai 15 anni in su e per adulti.

### *Popolazione pediatrica*

Non somministrare Monkasta 5 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore a 6 anni. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Monkasta 5 mg compresse masticabili in bambini di età inferiore ai 6 anni.

Le compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per i pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere masticate prima di essere ingerite.

## **4.3 Controindicazioni**

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti devono essere informati di non usare mai il montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un  $\beta$ -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino di più inalazioni di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione del solito.

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

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi per uso orale possano essere ridotti quando si assume contemporaneamente montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con medicinali anti-asma fra cui montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi sono stati talvolta associati alla riduzione o cessazione della terapia con corticosteroidi orali. Poiché non è stata stabilita una relazione casuale con il recettore agonista dei leucotrieni, il medico deve essere informato in caso di eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei

sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si manifestano nei pazienti. Lo stato dei pazienti in cui si manifestano questi sintomi deve essere valutato nuovamente e i loro regimi di cura rivisti.

Il trattamento con montelukast non altera la necessità di pazienti con asma sensibile all'aspirina per evitare l'assunzione di aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Monkasta contiene aspartame. Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i bambini affetti da fenilchetonuria.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Montelukast può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sottostante la curva di concentrazione nel plasma (AUC) per montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenobarbitale. Poiché montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, 2C8 e 2C9 bisogna prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando il montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Tuttavia, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardanti montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente da CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (per es. paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, della forma 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi i CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio di mantenimento di montelukast dopo la co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non indicano una relazione causale tra montelukast e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) che sono stati di rado riferiti nella fase post-marketing in tutto il mondo.

Monkasta può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

#### Allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se

montelukast/metaboliti siano secreti nel latte umano.

Monkasta può essere usato in madri in allattamento solo se è da considerarsi strettamente necessario.

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

Monkasta ha influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, singoli individui hanno riportato sonnolenza o capogiri.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in poi, e
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco in studi clinici sono state comunemente riportate ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ) in pazienti trattati con montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni in su (due studi da 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)</b>
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale	

Con un trattamento prolungato negli studi clinici con un numero limitato di pazienti di durata fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella che segue sono elencate le reazioni avverse riportate nell'uso post-marketing, secondo Classificazione per Sistemi e Organi e specifica terminologia delle reazioni avverse. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>	<b>Terminologia della Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori†
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	aumentata tendenza all'emorragia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi
	Molto Raro	infiltrazione eosinofila epatica
Disturbi psichiatrici	Non comune	sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomorotia



		(inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore <sup>§</sup> )
	Raro	disturbi dell'attenzione, perdita di memoria
	Molto Raro	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidari (tendenza al suicidio)
Patologie del sistema nervoso	Non comune	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni
Patologie cardiache	Raro	palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	epistassi
	Molto raro	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	eosinofilia polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea <sup>†</sup> , nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>‡</sup>
	Non comune	secchezza della bocca, dispepsia
Patologie epatobiliari	Comune	livelli elevati di transaminasi nel siero (ALT, AST)
	Molto Raro	epatite (incluso danno colestatico, epatocellulare e di tipo misto)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea <sup>‡</sup>
	Non comune	contusioni, orticaria, prurito
	Raro	angioedema
	Molto raro	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia <sup>‡</sup>
	Non comune	astenia/affaticamento, malessere, edema
<p>*Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa dall'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Questa reazione avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.</p> <p><sup>‡</sup> Questa reazione avversa, segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.</p> <p><sup>§</sup> Categoria di frequenza: Raro.</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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in

pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono report di adulti e bambini con una dose pari a 1.000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte dei report di sovradosaggio.

#### Sintomi di sovradosaggio

Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

#### Gestione del sovradosaggio

Non ci sono informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se il montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie aeree, Antagonisti dei recettori leucotrienici, Codice ATC: R03DC03.

#### Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

#### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività.

Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi come 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un β-agonista si è aggiunto a quello causato da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato e nel sangue periferico) e ha migliorato il controllo clinico dell'asma.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEF) (cambiamento di 24,5 L/min contro 3,3 L/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del β-agonista (cambiamento di -26,1 % contro -4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità di montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione

più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del β-agonista: -8,70% rispetto a 2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,49% rispetto a 13,3%; uso del β-agonista: -28,28% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni, montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEF: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del β-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valori di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia di montelukast rispetto a fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, montelukast non è stato inferiore a fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD – Rescue-free days), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di asma RFD è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di asma RFD, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (least square, LS) è stato statisticamente significativo (-2,8 % con un 95 % IC di - 4,7, - 0,9), ma entro il limite pre-definito per essere clinicamente non inferiore. Sia montelukast che fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

FEV<sub>1</sub> è aumentato da 1,83 L a 2,09 L nel gruppo montelukast e da 1,85 L a 2,14 L nel gruppo fluticasone. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 L con un 95% IC di -0,06, 0,02. L'incremento medio dal valore di base in % prevista di FEV<sub>1</sub> è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di FEV<sub>1</sub> è stata significativa: -2,2% con un 95% IC di -3,6, -0,7.

La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9, 4,5.

La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con odds ratio (IC 95%) uguale a 1,38 (1,04, 1,84).

La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7,3 % con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (EIB) (perdita massima in FEV<sub>1</sub>: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV<sub>1</sub>: 18,27% rispetto a 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli

studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di β-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C<sub>max</sub> è raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione in adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

### Distribuzione

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di stato stazionario il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

### Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti del montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di stato stazionario sia negli adulti che nei bambini.

Il citocromo P450 2C8 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo di montelukast. Inoltre CYP3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, anche se è stato dimostrato che l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non modifica le variabili farmacocinetiche di motelukast nei soggetti sani cui sono stati somministrati giornalmente 10 mg di montelukast. Sulla base di risultati *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni plasmatiche terapeutiche del montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico del montelukast è minimo.

### Eliminazione

La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per 5 giorni e meno dello 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

### Caratteristiche nei pazienti

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'adulto), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità animale, sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state: aumento della secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella osservata a dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti avversi si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica osservata alla dose clinica). In studi su animali, montelukast non ha interessato la fertilità o la capacità riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione sistemica clinica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5.000 mg/kg in topi e ratti (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto del peso di 50 kg).

È stato determinato che montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Montelukast non è risultato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nei roditori.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Aspartame (E951)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Aroma di ciliegia (contiene anche glicerolo triacetato (E1518))  
Magnesio stearato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Al/PVC//Al, dimensioni delle confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 o 200 compresse masticabili per scatola.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6 - 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040398164 '5 mg compresse masticabili' 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398176 '5 mg compresse masticabili' 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398188 '5 mg compresse masticabili' 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398190 '5 mg compresse masticabili' 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398202 '5 mg compresse masticabili' 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398214 '5 mg compresse masticabili' 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398226 '5 mg compresse masticabili' 49 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398238 '5 mg compresse masticabili' 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398240 '5 mg compresse masticabili' 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398253 '5 mg compresse masticabili' 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398265 '5 mg compresse masticabili' 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398277 '5 mg compresse masticabili' 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398289 '5 mg compresse masticabili' 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398291 '5 mg compresse masticabili' 140 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398303 '5 mg compresse masticabili' 200 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 07/08/2012

Data del rinnovo più recente: 27/09/2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monkasta 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 81,94 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono color albicocca, rotonde, lievemente biconvesse, con i bordi smussati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Monkasta è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Nei pazienti asmatici per i quali Monkasta è indicato per il trattamento dell'asma, Monkasta può anche dare sollievo sintomatico dalle riniti allergiche stagionali.

Monkasta è indicato anche nella profilassi dell'asma nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età pari e superiore ai 15 anni con asma, o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è una compressa da 10 mg al giorno da prendere alla sera.

##### Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Monkasta sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno.

Monkasta può essere assunto con o senza cibo.

Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere Monkasta anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

Monkasta non deve essere assunto contemporaneamente ad altri medicinali contenenti lo stesso principio attivo, il montelukast.

Non è necessario un adattamento della dose per gli anziani, o per i pazienti con compromissione renale, o compromissione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con compromissione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

*Terapia con Monkasta in relazione ad altri trattamenti per l'asma*  
Monkasta può essere aggiunto a regimi di trattamento preesistenti.

*Corticosteroidi per inalazione:* il trattamento con Monkasta può essere usato nei pazienti come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi per inalazione aggiunti con  $\beta$ -agonisti "al bisogno" a breve durata di azione, forniscono un controllo clinico inadeguato. Monkasta non deve essere sostituito improvvisamente ai corticosteroidi per inalazione (*vedere paragrafo 4.4*).

#### *Popolazione pediatrica*

Non somministrare Monkasta 10 mg compresse rivestite con film a bambini di età inferiore a 15 anni. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di montelukast 10 mg compresse rivestite con film in bambini di età inferiore ai 15 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici tra i 6 e i 14 anni di età.  
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici tra i 2 e i 5 anni di età.

#### Modo di somministrazione

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**

I pazienti devono essere informati di non usare mai montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un  $\beta$ -agonista a breve durata d'azione da inalazione. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino di più inalazioni di beta-agonisti a breve durata d'azione del solito.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi orali o da inalazione.

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi orali possono essere ridotti quando si assume contemporaneamente montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia di corticosteroidi per via sistemica. Questi casi sono stati talvolta associati alla riduzione o cessazione di terapia di corticosteroidi per via orale. Poiché non è stata stabilita una relazione causale con il recettore agonista dei leucotrieni, il medico deve essere informato in caso di eosinofilia, rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, complicazioni cardiache e/o neuropatia che si manifestano nei pazienti. Lo stato dei pazienti in cui si manifestano questi sintomi deve essere valutato nuovamente e i loro regimi di cura rivisti.

Il trattamento con montelukast non altera la necessità di pazienti asmatici sensibili all'aspirina di evitare l'assunzione di aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei.



#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Monkasta contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari 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**

Il montelukast può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione dei farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sottostante la curva di concentrazione nel plasma (AUC) per montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenobarbitale. Poiché montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, 2C8 e 2C9 si deve prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Comunque, dati da uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco riguardanti montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente da CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che montelukast alteri in maniera marcata il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (per es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, della forma 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di entrambi i CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio di mantenimento di montelukast dopo la co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (per es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha determinato un significativo aumento dell'esposizione sistemica del montelukast.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non indicano una relazione causale tra montelukast e le malformazioni (per es. difetti agli arti) che sono stati di rado riferiti nella fase post-marketing in tutto il mondo.

Monkasta può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

##### Allattamento

Studi nei ratti hanno mostrato che il montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/metaboliti siano escreti nel latte umano.

Monkasta può essere usato in allattamento solo se è da considerarsi strettamente necessario.

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

Monkasta ha influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia singoli individui hanno riportato sonnolenza o vertigini.

#### 4.9 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti asmatici da 15 anni di età in poi
- Compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti e adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale da 15 anni di età in poi
- Compresse masticabili da 5 mg in approssimativamente 1.750 pazienti pediatriche asmatiche da 6 a 14 anni di età.

I seguenti effetti collaterali correlati al farmaco in studi clinici sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ) in pazienti asmatici trattati con il montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti asmatici trattati con placebo:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni in poi (due studi da 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)</b>
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale	

Con un trattamento prolungato negli studi clinici con un numero limitato di pazienti di durata fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatriche da 6 a 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella che segue sono elencate le reazioni avverse riportate nell'uso post-marketing, secondo Classificazione per Sistemi e Organi e specifica terminologia delle reazioni avverse. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori†
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	aumentata tendenza all'emorragia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi
	Molto Raro	infiltrazione eosinofila epatica
Disturbi psichiatrici	Non comune	sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore <sup>§</sup> )
	Raro	disturbi dell'attenzione, perdita

		di memoria
	Molto Raro	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicidari (tendenza al suicidio)
Patologie del sistema nervoso	Non comune	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni
Patologie cardiache	Raro	palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	epistassi
	Molto raro	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	eosinofilia polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	diarrea <sup>†</sup> , nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>‡</sup>
	Non comune	secchezza della bocca, dispepsia
Patologie epatobiliari	Comune	livelli elevati di transaminasi nel siero (ALT, AST)
	Molto Raro	epatite (incluso danno colestatico, epatocellulare e di tipo misto)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash <sup>†</sup>
	Non comune	contusioni, orticaria, prurito
	Raro	angioedema
	Molto raro	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	piressia <sup>‡</sup>
	Non comune	astenia/affaticamento, malessere, edema
<p>*Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa dall'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Questa reazione avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.</p> <p><sup>‡</sup> Questa reazione avversa, segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata anche riportata come comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo in studi clinici.</p> <p><sup>§</sup> Categoria di frequenza: Raro.</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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi sull'asma cronica, il montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con il montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono report di adulti e bambini con una dose pari a 1.000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte dei report di sovradosaggio.

#### Sintomi di sovradosaggio

Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

#### Gestione del sovradosaggio

Non ci sono informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie aeree, Antagonisti dei recettori leucotrienici. Codice ATC: R03DC03.

#### Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono eicosanoidi antinfiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT). Il recettore CysLT tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) è stato trovato nelle vie aeree umane (comprese le cellule muscolari lisce delle vie aeree ed i macrofagi delle vie aeree) e in altre cellule pro-infiammatorie (compresi eosinofili e alcune cellule staminali mieloidi). I recettori CysLT sono stati correlati con la fisiopatologia 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, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale dopo l'esposizione agli allergeni durante le reazioni sia nella fase iniziale che nella fase tardiva e sono associati a sintomi di rinite allergica. È stato dimostrato che il challenge intranasale con CysLT aumenta la resistenza delle vie aeree nasali e i sintomi di ostruzione nasale.

#### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo oralmente che si lega al recettore CysLT<sub>1</sub> con elevata affinità e selettività.

Negli studi clinici, montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD<sub>4</sub> a basse dosi come 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato) e nel sangue periferico e ha migliorato il controllo clinico dell'asma.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In studi su adulti, montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo, ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV<sub>1</sub> mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso respiratorio del mattino (AM PEF) (cambiamento di 24,5 L/min contro 3,3 L/min dal livello di base), e significativa diminuzione nell'uso totale del β-agonista (cambiamento di - 26,1 % contro - 4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore

rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità di montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV<sub>1</sub>: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a 2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone ha dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per montelukast rispetto a beclometasone, per FEV<sub>1</sub>: 7,49% rispetto a 13,3%; uso del β-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Tuttavia, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (per es. il 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

È stato condotto uno studio clinico per valutare il montelukast per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale in pazienti asmatici adulti e adolescenti da 15 anni in poi con concomitante rinite allergica stagionale. In questo studio, montelukast 10 mg compresse somministrato una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio Sintomi Giornalieri della Rinite, in confronto al placebo. Il punteggio Sintomi Giornalieri della Rinite è la media del punteggio Sintomi Nasali Diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e del punteggio dei Sintomi Notturmi (media dei punteggi di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e risvegli notturni). Le valutazioni globali dei pazienti e dei medici sulla rinite allergica sono migliorate significativamente, in confronto al placebo. La valutazione dell'efficacia dell'asma non è stata un obiettivo primario in questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche da 6 a 14 anni, montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEF: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso necessario del β-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valori di base).

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (EIB) (perdita massima in FEV<sub>1</sub>: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatriche (massima perdita in FEV<sub>1</sub>: 18,27% rispetto a 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV<sub>1</sub>: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub>: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a - 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di β-agonista: cambiamento dal valore di base - 27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) è raggiunto dopo 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del

cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la  $C_{max}$  è raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione in adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

#### Distribuzione

Più del 99% del montelukast è legato a proteine del plasma. In condizioni di stato stazionario il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radiomarcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

#### Biotrasformazione

Montelukast è estesamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti di montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di stato stazionario sia negli adulti che nei bambini.

Il citocromo P450 2C8 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo di montelukast. Inoltre CYP3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, anche se è stato dimostrato che l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non modifica le variabili farmacocinetiche di montelukast nei soggetti sani cui sono stati somministrati giornalmente 10 mg di montelukast.

Sulla base dei risultati *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni terapeutiche di montelukast nel plasma non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

#### Eliminazione

La clearance plasmatica del montelukast è intorno ai 45 mL/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per 5 giorni e meno dello 0.2% è stato rilevata nelle urine. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

#### Caratteristiche nei pazienti

Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con disfunzione renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Chil-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'adulto), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità animale, sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state: aumento della secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti avversi si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi su animali, montelukast non ha interessato la fertilità o la capacità riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione sistemica clinica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione

sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anomalie nei ratti. Si è osservato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si è verificata la morte a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5.000 mg/kg in topi e ratti (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto del peso di 50 kg).

È stato determinato che montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Montelukast non è risultato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa, in polvere  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Propilenglicol  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister (OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 o 200 compresse rivestite con film per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040398315 '10mg compresse rivestite con film' 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398327 '10mg compresse rivestite con film' 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398339 '10mg compresse rivestite con film' 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398341 '10mg compresse rivestite con film' 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398354 '10mg compresse rivestite con film' 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398366 '10mg compresse rivestite con film' 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398378 '10mg compresse rivestite con film' 49 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398380 '10mg compresse rivestite con film' 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398392 '10mg compresse rivestite con film' 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398404 '10mg compresse rivestite con film' 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398416 '10mg compresse rivestite con film' 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398428 '10mg compresse rivestite con film' 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398430 '10mg compresse rivestite con film' 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398442 '10mg compresse rivestite con film' 140 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040398455 '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: 07/08/2012

Data del rinnovo più recente: 27/09/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**