RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di montelukast in forma di montelukast sodico.

Eccipienti con effetto noto
Ogni compressa contiene 0,003 mg di colorante giallo tramonto (E110).
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore blu, rivestite con film, rotonde bi-convesse con bordo smussato, con inciso "MO" sopra a "10" su di un lato ed "M" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche.

Montelukast Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i beta-agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.
Nei pazienti asmatici nei quali Montelukast Mylan Generics è indicato per l'asma, esso può fornire anche un sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

Montelukast è indicato anche nella profilassi dell'asma, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

Montelukast Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film è indicato negli adulti e adolescenti a partire da 15 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:
La dose raccomandata per pazienti adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su, con asma, o con asma e rinite allergica stagionale concomitante, è una compressa da 10 mg al giorno, assunta alla sera.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raccomandazioni generali:
L'effetto terapeutico di Montelukast Mylan Generics sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. I pazienti devono essere avvisati di continuare ad assumere Montelukast Mylan Generics anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

Popolazione pediatrica:
Non somministrare Montelukast Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film a bambini di età inferiore ai 15 anni. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Mylan Generics 10 mg in pazienti di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite.

Altre forme farmaceutiche/formulazioni della sostanza attiva montelukast, sono disponibili. I pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni e tra 6 e 14 anni possono rispettivamente essere trattati con compresse masticabili da 4 mg e 5 mg. È disponibile granulato da 4 mg per i pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età.

Terapia con Montelukast Mylan Generics in relazione ad altri trattamenti per l'asma:
Quando il trattamento con Montelukast Mylan Generics è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, Montelukast Mylan Generics non deve sostituire improvvisamente i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:
Per uso orale.

Montelukast Mylan Generics può essere assunto con o senza cibo.

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

Avvertenze
I pazienti devono essere consigliati di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un beta-agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di beta-agonista rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere usato improvvisamente in sostituzione dei corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, tra cui montelukast, possono manifestare un'eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi sono stati a volte associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione casuale con gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni non sia stata stabilita i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

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

Montelukast Mylan Generics contiene giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei prodotti medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei prodotti medicinali metabolizzati da questo enzima (ad es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio di interazione farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio abituale di montelukast in caso di 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 di dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti 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 alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Studi negli animali non indicano effetti pericolosi relativamente alla gravidanza o allo sviluppo embrio-fetale.

Dati limitati provenienti dai database disponibili relativi alla gravidanza, non suggeriscono una relazione causale tra Montelukast Mylan Generics e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Montelukast Mylan Generics può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Montelukast Mylan Generics può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Montelukast Mylan Generics non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti asmatici e adolescenti asmatici dai 15 anni in su.
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti adulti asmatici e adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale dai 15 anni in su.
- Compresse masticabili da 5 mg su circa 1.750 pazienti asmatici dai 6 ai 14 anni.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (≥1/100, <1/10) in pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata nei pazienti trattati con il placebo:

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per organi e sistemi	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)
Patologie del Sistema nervoso	Cefalea	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per sistemi e organi e alle reazioni avverse specifiche. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore[1]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
	Trombocitopenia	Molto rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore[§]), agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	Disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, tic	Rara
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento	Molto rara

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	suicida (propensione al suicidio), disfemia, sintomi ossessivo-compulsivi	
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4), eosinofilia polmonare	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea[2], nausea[2], vomito[2]	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[2]	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Rara
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie del sistema renale e urinario	Enuresi nei bambini	Non commune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia[2]	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

*Categorie di frequenza: definita per ogni reazione avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici come: Molto comune (≥ 1/10), Comune (≥ 1/100, <1/10), Non comune (≥ 1/1000 a <1/100), Rara (≥ 1/10, 000, <1/1000), Molto rara (<1/10, 000).

[1] Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto il placebo negli studi clinici

[2] Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto il placebo negli 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 all'indirizzo:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Sintomi del sovradosaggio
Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Gestione del sovradosaggio
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici.

Codice ATC: R03D C03

Meccanismo d'azione
I cisteinil-leucotrieni (LTC_4, LTD_4 e LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastcellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). I recettori dei CysLT tipo -1 ($CysLT_1$) si trovano nelle vie respiratorie umane (incluse le cellule dei muscoli lisci ed i macrofagi delle vie aeree) ed in altre cellule pro-infiammatorie (inclusi gli eosinofili ed altre cellule

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

staminali mieloidi). I 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 sono rilasciati dalla mucosa nasale dopo esposizione agli allergeni sia durante la fase precoce sia durante quella tardiva delle reazioni e sono associati ai sintomi della rinite allergica. Il test intranasale con CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza delle vie aeree nasali ed i sintomi di ostruzione nasale.

Effetti di farmacodinamica

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD4. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e del sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV_1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di beta-agonisti adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs - 4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi dell'asma diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi nell'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 5,43% vs. 1,04% e dell'uso di beta-agonisti: -8,70% vs -2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 mcg 2 volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%).
Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es., il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV_1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

"Punteggio dei Sintomi Giornalieri della Rinite" è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuale dal basale del FEV_1: 8,71 % vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti beta-adrenergici (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV_1 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV_1 al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio.
La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV_1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV_1 al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono-somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV_1: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di β-agonisti rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse da 10 mg rivestite con film, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (Cmax), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (Tmax) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e Cmax non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.
Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{max} nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione
Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo di montelukast. Inoltre CYP 3A4 e 2C9 possono contribuire in minor misura, sebbene itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, ha dimostrato di non modificare le variabili di farmacocinetica di montelukast in soggetti sani che avevano ricevuto 10 mg al giorno di montelukast. Sulla base dei risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione
Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani o in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica severa (punteggio di Child-Pugh > 9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m^2 e 30.000 mg/m^2 in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

Nel topo, montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non è risultato fototossico ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:
cellulosa microcristallina,
mannitolo
croscarmellosa sodica,
magnesio stearato,
sodio laurilsolfato,
silice colloidale anidra.

Film di rivestimento:
polidestrosio,
diossido di titanio (E171),
ipromellosa,
triacetina,
indaco carminio lacca di alluminio (E132),
macrogol 400,
Giallo tramonto lacca di alluminio (E110),
Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio in una scatola di cartone contenenti:

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 o 100 compresse rivestite con film.

Blister monodose perforati in alluminio/alluminio in una scatola contenenti:
28x1 compresse rivestite con film

Contenitore per compresse in polipropilene con tappo in polietilene e gel di silice come essiccante contenente:
28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 e 500 compresse rivestite con film.

Contenitore per compresse in polietilene (HDPE), provvisto di tappo in polipropilene con foglio di alluminio sigillante a induzione e un essiccante in gel di silice contenente 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA, Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242012
"10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242024
"10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242036
"10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242048
"10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242051
"10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242063
"10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242075
"10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242087
"10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242099
"10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242101
"10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040242113
"10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242125
"10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in contenitore PP

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 040242137
"10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242149
"10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242152
"10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242164
"10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242176
"10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242188
"10 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242190
"10 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242202
"10 mg compresse rivestite con film" 180 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242214
"10 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in contenitore PP
AIC n. 040242226

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 25/02/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco