**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Dr. Reddy's 4 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico equivalente a 5 mg di montelukast.
*Eccipienti:* aspartame (E951) 1,5 mg per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.
Compresse di colore da rosa chiaro a rosa, macchiettate, di forma rotonda, biconvesse, con inciso "MTS" su di un lato e "5" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche.

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg è indicato, per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra 6 e 14 anni di età, 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.

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 6 a 14 anni, con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che hanno richiesto l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 6 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato ai bambini sotto la supervisione di un adulto.

Il dosaggio per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se preso in concomitanza con il cibo, Montelukast Dr. Reddy's deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Non sono necessari aggiustamenti della dose entro questo gruppo di età.

*Raccomandazioni generali.* L'effetto terapeutico di Montelukast Dr. Reddy's sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Raccomandare al paziente di continuare ad assumere Montelukast Dr. Reddy's anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

*Montelukast Dr. Reddy's come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:*



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

L’uso di Montelukast Dr. Reddy’s  non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L’uso di Montelukast Dr. Reddy’s come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente, deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l’assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1).
Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell’asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell’approccio terapeutico graduale dell’asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell’asma.

*Terapia con Montelukast Dr. Reddy’s in relazione ad altri trattamenti per l’asma*
Quando il trattamento con Montelukast Dr. Reddy’s è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, Montelukast Dr. Reddy’s non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni
Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.
Compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.
La formulazione in granuli è disponibile per pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età.

**4.3 Controindicazioni.**

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

**4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, tra cui montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l’interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Dr. Reddy's contiene aspartame. Contiene una sorgente di fenilalanina. Può essere pericoloso per i pazienti con fenilchetonuria.

**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) delle concentrazione plasmatica di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

**4.6 Gravidanza e allattamento**

*Uso in 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 e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

*Uso durante l'allattamento*

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Si ignora se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

**4.8 Effetti indesiderati**

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti asmatici maggiori di 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

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

| **Classificazione per sistemi e organi** | **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)** | **Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane;n=461) (due studi di 48 settimane n=278)** |
|---|---|---|---|
| Patologie del Sistema nervoso | Cefalea | Cefalea | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | | Dolore addominale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Sete |

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

Complessivamente 502 pazienti pediatrici tra 2 e 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. Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza non si è modificato con il trattamento prolungato.

Con l'uso commerciale del farmaco sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

**Infezioni e infestazioni: i**nfezioni delle vie aeree superiori.

**Patologie del sistema emolinfopoietico:** aumento delle tendenza al sanguinamento.

**Disturbi del sistema immunitario:** reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi, infiltrazione epatica eosinofila.

**Disturbi psichiatrici:** sogni anormali, inclusi incubi, allucinazioni, sonnambulismo, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, agitazione, comportamento aggressivo o ostilità, tremori), depressione, ansia, insonnia ed in casi molto rari, pensieri e comportamenti suicidari.

**Patologie del sistema nervoso:** capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.

**Patologie cardiache:** palpitazioni.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** epistassi.

**Patologie gastrointestinali:** diarrea, secchezza delle fauci, dispepsia, nausea, vomito.

**Patologie epatobiliari:** livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite (inclusi danni epatici di tipo colestatico, epatocellulare e misto).

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** angioedema, lividi, orticaria, prurito, rash, eritema nodoso.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** astenia/affaticamento, malessere, edema, piressia.

Nel corso del trattamento di pazienti asmatici con montelukast, sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Churg-Strauss (CSS). (vedere paragrafo 4.4).

**4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

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

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

**5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Gruppo farmacoterapeutico**: antagonisti dei recettori leucotrienici.
**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil-leucotrieni ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) 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) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosonofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il 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-



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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). In pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, rispeto al placebo, ha diminuito gli eosinofili del sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

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 diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del $FEV_1$: 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).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

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 percentuali dal basale del FEV1: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days,* RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media basata sui "minimi quadrati" (*last squares, LS)* di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza LS fra gruppi, dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite pre-definito di essere clinicamente non inferiore.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:
• Il $FEV_1$ 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. La differenza dell'aumento della media LS di $FEV_1$ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

• La percentuale di giorni con 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 gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

• La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa, pari a 1,38 (1,04, 1,84).

• La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

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 monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

percentuali dal basale del $FEV_1$: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di beta-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 ($C_{max}$), nell'adulto viene raggiunto 3 ore ($T_{max}$) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e $C_{max}$ non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la $C_{max}$ viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il $C_{max}$ medio è maggiore del 66% ed il $C_{min}$ è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

*Distribuzione*

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

*Biotrasformazione*

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

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

*Eliminazione*

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e 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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

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. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

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) montelukast 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 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421),
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ossido di ferro rosso ( E172)
Aroma di ciliegia FLSD (E594) (contiene amido alimentare modificato)
Aspartame (E951)
Cellulosa microcristallina (E460)
Magnesio stearato (E572).

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità..

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 14, 20, 28, 50 e compresse masticabili.

E' 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**

Dr. Reddy's s.r.l., Via F. Wittgens 3, 20123 Milano

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"4 mg compresse masticabili " 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331074

"4 mg compresse masticabili " 20 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331086

"4 mg compresse masticabili " 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331098

"4 mg compresse masticabili " 50 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331100

"4 mg compresse masticabili " 100 compresse in blister AL/AL - AIC: 04033112

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

Agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico equivalente a 5 mg di montelukast.
*Eccipienti:* aspartame (E951) 1,5 mg per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.
Compresse di colore da rosa chiaro a rosa, macchiettate, di forma rotonda, biconvesse, con inciso "MTS" su di un lato e "5" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche.

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg è indicato, per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra 6 e 14 anni di età, 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.

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg può anche rappresentare un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 6 a 14 anni, con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che hanno richiesto l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Dr. Reddy's 5 mg è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 6 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato ai bambini sotto la supervisione di un adulto.

Il dosaggio per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età è di una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se preso in concomitanza con il cibo, Montelukast Dr. Reddy's deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il cibo. Non sono necessari aggiustamenti della dose entro questo gruppo di età.

*Raccomandazioni generali.* L'effetto terapeutico di Montelukast Dr. Reddy's sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Raccomandare al paziente di continuare ad assumere Montelukast Dr. Reddy's anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

*Montelukast Dr. Reddy's come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:*



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

L'uso di Montelukast Dr. Reddy's non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderato persistente. L'uso di Montelukast Dr. Reddy's come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente, deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1).
Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni che si verificano più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

*Terapia con Montelukast Dr. Reddy's in relazione ad altri trattamenti per l'asma*
Quando il trattamento con Montelukast Dr. Reddy's è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, Montelukast Dr. Reddy's non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni
Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.
Compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.
La formulazione in granuli è disponibile per pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età.

**4.3 Controindicazioni.**

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

**4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, tra cui montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Dr. Reddy's contiene aspartame. Contiene una sorgente di fenilalanina. Può essere pericoloso per i pazienti con fenilchetonuria.

**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) delle concentrazione plasmatica di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

**4.6 Gravidanza e allattamento**

*Uso in 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 e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

*Uso durante l'allattamento*

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Si ignora se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

**4.8 Effetti indesiderati**

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:


13

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4000 pazienti adulti asmatici maggiori di 15 anni
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

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

| **Classificazione per sistemi e organi** | **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)** | **Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane;n=461) (due studi di 48 settimane n=278)** |
|---|---|---|---|
| Patologie del Sistema nervoso | Cefalea | Cefalea | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | | Dolore addominale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Sete |

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

Complessivamente 502 pazienti pediatrici tra 2 e 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. Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza non si è modificato con il trattamento prolungato.

Con l'uso commerciale del farmaco sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

**Infezioni e infestazioni: i**nfezioni delle vie aeree superiori.

**Patologie del sistema emolinfopoietico:** aumento delle tendenza al sanguinamento.

**Disturbi del sistema immunitario:** reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi, infiltrazione epatica eosinofila.

**Disturbi psichiatrici:** sogni anormali, inclusi incubi, allucinazioni, sonnambulismo, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, agitazione, comportamento aggressivo o ostilità, tremori), depressione, ansia, insonnia ed in casi molto rari, pensieri e comportamenti suicidari.

**Patologie del sistema nervoso:** capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.

**Patologie cardiache:** palpitazioni.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** epistassi.

**Patologie gastrointestinali:** diarrea, secchezza delle fauci, dispepsia, nausea, vomito.

**Patologie epatobiliari:** livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite (inclusi danni epatici di tipo colestatico, epatocellulare e misto).

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** angioedema, lividi, orticaria, prurito, rash, eritema nodoso.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** astenia/affaticamento, malessere, edema, piressia.

Nel corso del trattamento di pazienti asmatici con montelukast, sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Churg-Strauss (CSS). (vedere paragrafo 4.4).

**4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

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

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

**5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Gruppo farmacoterapeutico**: antagonisti dei recettori leucotrienici.
**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil-leucotrieni ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) 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) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosonofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il 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-



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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). In pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, rispeto al placebo, ha diminuito gli eosinofili del sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

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 diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del $FEV_1$: 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).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

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 percentuali dal basale del FEV1: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days,* RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media basata sui "minimi quadrati" (*last squares, LS)* di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza LS fra gruppi, dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite pre-definito di essere clinicamente non inferiore.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:
• Il $FEV_1$ 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. La differenza dell'aumento della media LS di $FEV_1$ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

• La percentuale di giorni con 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 gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

• La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa, pari a 1,38 (1,04, 1,84).

• La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

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 monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

percentuali dal basale del $FEV_1$: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di beta-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 ($C_{max}$), nell'adulto viene raggiunto 3 ore ($T_{max}$) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e $C_{max}$ non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la $C_{max}$ viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il $C_{max}$ medio è maggiore del 66% ed il $C_{min}$ è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

*Distribuzione*

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

*Biotrasformazione*

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

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

*Eliminazione*

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e 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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

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. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

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) montelukast 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 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421),
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ossido di ferro rosso ( E172)
Aroma di ciliegia FLSD (E594) (contiene amido alimentare modificato)
Aspartame (E951)
Cellulosa microcristallina (E460)
Magnesio stearato (E572).

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità..

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 14, 20, 28, 50 e compresse masticabili.

E' 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**

Dr. Reddy's s.r.l., Via F. Wittgens 3, 20123 Milano

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"5 mg compresse masticabili " 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331124

"5 mg compresse masticabili " 20 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331136

"5 mg compresse masticabili " 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331148

"5 mg compresse masticabili " 49 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331151

"5 mg compresse masticabili " 50 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331163

"5 mg compresse masticabili " 100 compresse in blister AL/AL - AIC: 040331175

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

Agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Dr. Reddy's 10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene montelukast sodico equivalente a 10 mg di montelukast.
*Eccipienti:* lattosio monoidrato 89,30 mg per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse di colore marrone a forma quadrata arrotondata, rivestite con film con inciso "MTS" su di un lato e "10" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche.

Montelukast Dr. Reddy's 10 mg è indicato, per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti a partire da 15 di età ed oltre, 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 Dr. Reddy's è indicato per l'asma, Montelukast Dr. Reddy's può fornire anche un sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

Montelukast Dr. Reddy's è indicato anche nella profilassi dell'asma, a partire da 15 anni di età, quando la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio per gli adulti 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.

*Raccomandazioni generali*
L'effetto terapeutico di Montelukast Dr. Reddy's sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno.
Montelukast Dr. Reddy's può essere assunto con o senza cibo. Raccomandare al paziente di continuare ad assumere Montelukast Dr. Reddy's anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.
Montelukast Dr. Reddy's non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.
Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

*Terapia con Montelukast dr. Reddy's in relazione ad altri trattamenti per l'asma*
Montelukast Dr. Reddy's può essere aggiunto al regime terapeutico preesistente del paziente.

*Corticosteroidi per via inalatoria:* Il trattamento con Montelukast Dr. Reddy's può essere usato come terapia aggiuntiva in quei pazienti nei quali i corticosteroidi per via inalatoria associati ai



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

beta-agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" non forniscono un controllo clinico adeguato dell'asma. Montelukast Dr. Reddy's non deve sostituire improvvisamente i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Le compresse da 10 mg rivestite con film sono disponibili per adolescenti ed adulti a partire da 15 anni
Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.
Compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.
La formulazione in granuli è disponibile per pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età.

**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 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 orale di corticosteroidi possa essere ridotta dalla concomitante somministrazione di montelukast.

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, tra cui montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati con la comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né 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.

Montelukast Dr. Reddy's contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

**4.6 Gravidanza e allattamento**

*Uso in 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 e malformazioni (ad es. malformazioni degli arti) che sono state raramente riportate nell'esperienza globale successiva alla commercializzazione.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

*Uso durante l'allattamento*

Studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Si ignora se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast Dr. Reddy's può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare un veicolo o con l'uso di macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, 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 maggiori di 15 anni
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti asmatici adulti maggiori di 15 anni con rinite allergica stagionale.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

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

| **Classificazione per** | **Pazienti adulti da 15** | **Pazienti pediatrici da** | **Pazienti pediatrici da 2** |
|---|---|---|---|



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

| sistemi e organi | anni in su (due studi di 12 settimane; n=795) | 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane;n=201) (due studi di 56 settimane n=615) | a 5 anni (uno studio di 12 settimane;n=461) (due studi di 48 settimane n=278) |
|---|---|---|---|
| Patologie del Sistema nervoso | Cefalea | Cefalea | |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | | Dolore addominale |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Sete |

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

Complessivamente 502 pazienti pediatrici tra 2 e 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. Anche in questi pazienti il profilo di sicurezza non si è modificato con il trattamento prolungato.

Durante il periodo post-marketing del farmaco sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

**Infezioni e infestazioni:** infezioni delle vie aeree superiori.

**Patologie del sistema emolinfopoietico:** aumento della tendenza al sanguinamento.

**Disturbi del sistema immunitario:** reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi, infiltrazione epatica eosinofila.

**Disturbi psichiatrici:** sogni anormali, inclusi incubi, allucinazioni, sonnambulismo, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, agitazione, comportamento aggressivo o ostilità, tremori), depressione, ansia, insonnia ed in casi molto rari, pensieri e comportamenti suicidari.

**Patologie del sistema nervoso:** capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.

**Patologie cardiache:** palpitazioni.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** epistassi.

**Patologie gastrointestinali:** diarrea, secchezza delle fauci, dispepsia, nausea, vomito.

**Patologie epatobiliari:** livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite (inclusi danni epatici di tipo colestatico, epatocellulare e misti).

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** angioedema, lividi, orticaria, prurito, rash, eritema nodoso.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** artralgia, mialgia, inclusi crampi muscolari.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**
astenia/affaticamento, malessere, edema, piressia.

Nel corso del trattamento di pazienti asmatici con montelukast, sono stati riportati casi molto rari di sindrome di Churg-Strauss (CSS). (vedere paragrafo 4.4).

**4.9 Sovradosaggio**
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

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

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

**5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**
**5.1 Proprietà farmacodinamiche**
**Gruppo farmacoterapeutico**: antagonisti dei recettori leucotrienici.
**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil-leucotrieni ($LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$) 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) che si trovano nelle vie aeree umane ed esercitano azioni sulle vie aeree stesse, incluse broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosonofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il 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). In pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili del sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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 diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del $FEV_1$: 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 adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il "Punteggio dei Sintomi Giornalieri della Rinite" è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast paragonato con il placebo ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha anche ridotto l'uso di beta-agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, rispettivamente), [EE vengono definiti come ≥3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di beta-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso di EE annuali è stata del 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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 percentuali dal basale del FEV1: 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 beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (*Rescue free days,* RFD), *end-point* primario dello studio. La percentuale media basata sui "minimi quadrati" (*last squares, LS)* di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza LS fra gruppi, dell'incremento della media riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite pre-definito di essere clinicamente non inferiore.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:
• Il $FEV_1$ 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. La differenza dell'aumento della media LS di $FEV_1$ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di $FEV_1$ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6, -0,7.

• La percentuale di giorni con 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 gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9, 4,5.

• La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi *per os*, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; *l'odds ratio* (IC 95%) è stata significativa, pari a 1,38 (1,04, 1,84).

• La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

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 monosomministrazione giornaliera.



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

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 beta-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 ($C_{max}$), nell'adulto viene raggiunto 3 ore ($T_{max}$) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e $C_{max}$ non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la $C_{max}$ viene raggiunta in 2 ore dopo la somministrazione. Il $C_{max}$ medio è maggiore del 66% ed il $C_{min}$ è minor rispetto agli adulti che assumevano una compressa da 10 mg

*Distribuzione*

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8.11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

*Biotrasformazione*

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

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

*Eliminazione*

Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. Dopo somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stata rilevata all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e 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



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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 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. E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

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 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica (E468), idrossipropilcellulosa (E463) e magnesio stearato (E572).

*Film di rivestimento*:

ipromellosa (E461), diossido di titanio (E171), macrogol 400, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità..

**6.5 Natura e contenuto del contenuto**

Confezioni in blister in alluminio/PE – HDPE/PE ed essiccante/alluminio/OPA
Confezioni da 14, 20, 28, 50, 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolare 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**

Dr. Reddy's s.r.l., Via F. Wittgens 3, 20123 Milano

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/AL – AIC: 040331011
"10 mg compresse rivestite con film " 20 compresse in blister AL/AL – AIC: 040331023
"10 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/AL– AIC: 040331035
"10 mg compresse rivestite con film " 49 compresse in blister AL/AL– AIC: 040331047
"10 mg compresse rivestite con film " 50 compresse in blister AL/AL– AIC: 040331050
"10 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister AL/AL– AIC: 040331062

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

Agosto 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*