

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monstonol 10 mg compresse rivestite con film
Per adolescenti e adulti da 15 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Monstonol contiene montelukast sodico equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipiente con effetti noti: 89,30 mg di lattosio monoidrato e 0,12 mg di lecitina (soia)/compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Comprese beige, rotonde, biconvesse, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monstonol è indicato in adulti e adolescenti da 15 anni per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente da lieve a moderata, che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Nei pazienti asmatici nei quali Monstonol è indicato per l'asma, Monstonol può fornire anche un sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 Monstonol sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Monstonol può essere assunto con o senza cibo. Avvisare il paziente di continuare ad assumere Monstonol anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Monstonol non deve essere assunto in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

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

Terapia con Monstonol in relazione ad altri trattamenti per l'asma

Monstonol può essere aggiunto a un regime terapeutico preesistente.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il trattamento con Monstonol può essere impiegato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per inalazione insieme ai β -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno", non offrono un adeguato controllo clinico. Monstonol non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Altri dosaggi/formulazioni farmaceutiche disponibili

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti e adolescenti al di sopra dei 15 anni di età.

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

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni.

Ipersensibilità al principio attivo, soia, arachidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Informare i pazienti di non usare mai montelukast per uso 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 β -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di β -agonista rispetto al solito, deve rivolgersi al medico non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi 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, eruzione cutanea 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.

Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo farmaco.

I prodotti dietetici contenenti soia sono noti per causare reazioni allergiche inclusa grave anafilassi in soggetti con allergia alla soia. I pazienti con nota allergia alle proteine delle arachidi presentano un rischio aumentato di gravi reazioni ai prodotti contenenti soia.

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, la dose clinica raccomandata di montelukast non ha presentato effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

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

Interazioni di montelukast con altri medicinali

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 rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali 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 medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP2C8 e in misura meno significativa, di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di CYP 2C8 e 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. La somministrazione concomitante di

gemfibrozil e altri potenti inibitori di CYP 2C8 non ha richiesto alcun aggiustamento di routine di montelukast, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti di CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore di CYP 3A4 non ha causato un aumento significativo nell'esposizione sistematica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

I dati limitati provenienti dalle banche dati sulla gravidanza disponibili non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale tra montelukast e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) che sono state raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.

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

Allattamento

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

Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Monstonol può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare veicoli 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 4.000 pazienti asmatici adulti da 15 anni di età in su
- 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 1.750 pazienti asmatici pediatrici dai 6 ai 14 anni di età, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) negli studi clinici in pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata 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)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461)
--------------------------------------	--	--	--

4

4

		(due studi di 56 settimane; n=615)	(uno studio 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 limitato numero di pazienti adulti e fino a 6 mesi su pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Cumulativamente, sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatriche di età compresa fra 2 e 5 anni per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

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

Le reazioni avverse segnalate nell'uso commerciale del farmaco sono elencate nella tabella sotto per sistemi e organi e con il termine specifico per l'esperienza avversa. Le classi di frequenza sono state valutate sulla base di studi clinici rilevanti.

Classificazione per sistemi e organi	Termine di esperienza avversa	Classe di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento delle tendenze al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni da ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione incluso comportamento aggressivo oppure ostilità, depressione	Non comune
	tremori	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss	Molto raro

	(CSS) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (inclusa danno epatico colestatico, epatocellulare e misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	eruzione cutanea‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>*Classe di frequenza: definita per ciascun termine di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici. Molto comune: ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$).</p> <p>‡Questa esperienza avversa, segnalata come Molto comune in pazienti trattati con montelukast, è stata segnalata come Molto comune anche in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p>‡Questa esperienza avversa, segnalata come Comune in pazienti trattati con montelukast, è stata segnalata come Comune in pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e 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 e 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 risultati clinici e di laboratorio osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e 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 e iperattività psicomotoria.

Trattamento

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri farmaci sistemici per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, antagonisti dei recettori leucotrienici.

Codice ATC: R03DC03

I cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastocellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT₁) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le miocellule lisce e i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili e alcune cellule staminali della serie mieloide). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare, ed il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale a seguito della esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associate con i sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree e i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast a basse dosi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4 . La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β -adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, migliorando 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 FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti β -adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di beta-agonisti: -8,70% vs -2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto

medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β-agonisti: -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 FEVFEV₁ 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 stata un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEVFEV₁ 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEF 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di β-agonisti (variazione dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV₁ a un valore che non si discosti di oltre il 5% dal 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 FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV₁ ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosi della monosomministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di β-agonisti rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite

con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario 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 dosi terapeutiche, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato stazionario 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 e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

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

A dosi elevate 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 biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci liquide e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150

mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi su animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo a un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

In topi e 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/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato visto che nel topo montelukast a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato.

Rivestimento con film:

Opadry AMB TAN (80W27179) composto da:
Polivinil-alcool
Titanio diossido (E171)
Talco
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina
Gomma xanthan
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

10

10

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni in blister in PA/ALL/PVC e foglio di alluminio in una scatola di cartone:
confezioni da: 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F.GROUP S.r.l Via Beniamino Segre, 59 - Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC
040468011

“10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC
040468023

“10 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PA/ALL/PVC-AL – AIC
040468035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/08/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO