# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**LEUKAST** 5 mg compresse masticabili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene:
Principio attivo: montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast

Eccipiente con effetti noti: aspartame (E951) 1,5 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.
Di colore rosa, arrotondata, biconvessa, 9,5 mm di diametro, con impresso '5' su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

LEUKAST è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti ß-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

LEUKAST può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti con asma lieve persistente 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 4.2).

LEUKAST è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. La dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, LEUKAST deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo di esso. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

LEUKAST come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente
L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa 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.

***LEUKAST come profilassi dell'asma in pazienti nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:***
La broncocostrizione indotta dall'esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente per la quale è necessario il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente, deve essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

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

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

*Popolazione pediatrica*
Non somministrare Leukast 5 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l’efficacia di Leukast 5 mg compresse



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

masticabili in bambini con meno di 6 anni non sono state stabilite.
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Le compresse devono essere masticate prima della deglutizione.

## 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

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

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

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

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

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono LEUKAST sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con LEUKAST.

LEUKAST contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,842 mg di fenilalanina per dose.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa masticabile, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

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

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore dei CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (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, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco effettuato su montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es., trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

I dati disponibili provenienti da studi di coorte prospettici e retrospettivi pubblicati sull'uso di montelukast in donne in gravidanza che valutano i principali difetti alla nascita non hanno stabilito un rischio associato al farmaco. Gli studi disponibili hanno limitazioni metodologiche che comprendono campione di piccole dimensioni, in alcuni casi raccolta retrospettiva dei dati e gruppi di controllo inconsistenti.
LEUKAST può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

LEUKAST può essere usato durante l'allattamento al seno solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

LEUKAST non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiro.

## 4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni

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

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



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| | | |
|---|---|---|
| gastrointestinali | | |

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

Tabella delle reazioni avverse

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

| **Classificazione per sistemi e organi** | **Reazioni avverse** | **Categoria di frequenza*** |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | infezione del tratto respiratorio superiore† | Molto comune |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | aumentata tendenza al sanguinamento | Raro |
| | trombocitopenia | Molto raro |
| Disturbi del sistema immunitario | reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi | Non comune |
| | infiltrazione eosinofila a livello epatico | Molto raro |
| Disturbi psichiatrici | alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprendente irritabilità, irrequietezza, tremore§) | Non comune |
| | alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, tic | Raro |
| | allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), sintomi ossessivo-compulsivi, disfemia | Molto raro |
| Patologie del sistema nervoso | capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni | Non comune |



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022

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

Agenzia Italiana del Farmaco

| | | |
|---|---|---|
| Patologie cardiache | palpitazioni | Raro |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | epistassi | Non comune |
| | sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4) | Molto raro |
| | eosinofilia polmonare | Molto raro |
| Patologie gastrointestinali | diarrea‡, nausea‡, vomito‡ | Comune |
| | bocca secca, dispepsia | Non comune |
| Patologie epatobiliari | livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST) | Comune |
| | epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo 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 renali e urinarie | enuresi nei bambini | Non comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | piressia‡ | Comune |
| | astenia/affaticamento, malessere, edema | Non comune |

*Categoria di frequenza: definita per ciascuna reazione avversa in base all'incidenza riportata nella banca dati degli studi clinici: Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000), Molto Raro (<1/10.000).

†Questa esperienza avversa, riportata come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

‡Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.
§ Categoria di frequenza: Raro

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

## 4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti 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 referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

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

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

# 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie. Antagonisti dei recettori leucotrienici; codice ATC: R03D C03.

Meccanismo d'azione
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), rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici
Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'Inalazione di $LTD_4$. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale.



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi negli adulti confrontati con 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 agonisti (ß-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 $FEV_1$ 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti ß-adrenergici: -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 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio dì 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 ß-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 8 settimane in pazienti pediatrici di età compresa da 6 a 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del $FEV_1$: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti ß-adrenergici (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 (RFD), l'endpoint primario. La percentuale media 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 fra gruppi



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma all'interno del limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.
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 $VEF_1$ 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 ß -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 ß-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 stato significativo: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 negli adulti 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 $FEV_1$ 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 percentuali dal basale del $FEV_1$: 8,55% vs -1,74%; riduzione dell'uso totale di agonisti ß-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

<u>Assorbimento</u>
Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

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 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 radio marcata 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.

Il citocromo P450 2C8 è l'enzima principale nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, sebbene l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, ha mostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in soggetti sani che ricevevano 10 mg di montelukast al giorno. Sulla base di risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

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

Caratteristiche dei pazienti
Non è necessario alcun aggiustamento della dose in anziani o pazienti 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 della dose in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica severa



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

(punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a 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 sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nel ratto non sono state osservate anormalità. È 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 5.000 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).

E' 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 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, ferro ossido rosso (E172), idrossipropilcellulosa, aroma ciliegia (contiene anche glicerolo triacetato (E1518)), aspartame (E951) e magnesio stearato.

## 6.2 Incompatibilità



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blisters in PA/Alluminio/PVC//Alluminio contenenti 28 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Konpharma S.r.l. - Via Pietro della Valle 1 - 00193 Roma

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

AIC n. 041361027 - LEUKAST 5 mg compresse masticabili - 28 compresse

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

11-02-2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*