RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST ACTAVIS 4 mg compresse masticabili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile di MONTELUKAST ACTAVIS 4 mg contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa masticabile contiene 3,6 mg di lattosio monoidrato, e 1,2 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compressa di colore rosa chiazzato, ovale, biconvessa, di dimensioni 7,8 mm x 11 mm con la dicitura M4 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MONTELUKAST ACTAVIS è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti da 2 a 5 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con i corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

MONTELUKAST ACTAVIS può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti da 2 a 5 anni 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).

MONTELUKAST ACTAVIS è inoltre indicato nella profilassi dell'asma dai 2 anni d'età in su, laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Metodo di somministrazione:
Per uso orale. La compressa deve essere masticata.
Il presente medicinale deve essere somministrato ai bambini sotto la supervisione di un adulto. Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, MONTELUKAST ACTAVIS deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età non è necessaria alcuna correzione del dosaggio. La formulazione di MONTELUKAST ACTAVIS 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei due anni. Per i bambini che hanno problemi nel mangiare le compresse masticabili è disponibile una formulazione in granuli.

Raccomandazioni generali:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

L'effetto terapeutico di MONTELUKAST ACTAVIS sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Si devono avvisare i pazienti di continuare ad assumere MONTELUKAST ACTAVIS anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

MONTELUKAST ACTAVIS 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 moderato persistente. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria nei bambini da 2 a 5 anni di età con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi gravi 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.

MONTELUKAST ACTAVIS come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio:

Nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, è possibile che la manifestazione predominante dell'asma persistente che richiede un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria sia la broncocostrizione indotta dall'esercizio. I pazienti devono essere valutati a distanza di 2-4 settimane dal trattamento con montelukast. Qualora non si ottenga una risposta soddisfacente, occorre prendere in considerazione una terapia ulteriore o diversa.

Terapia con MONTELUKAST ACTAVIS in aggiunta ad altri trattamenti per l'asma:

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

Per altri gruppi d'età, possono essere disponibili altre concentrazioni e forme farmaceutiche di montelukast.
Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti dai 15 anni o di età maggiore.
Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni d'età.
Sono disponibili granuli da 4 mg per pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni d'età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La diagnosi di asma persistente in bambini molto piccoli (6 mesi – 2 anni) deve essere stabilita da un pediatra o da uno pneumologo

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

Si deve avvisare il paziente di non usare le compresse di montelukast 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 per via inalatoria. Nel caso in cui i pazienti abbiano bisogno di più inalazioni di β-agonisti a breve durata rispetto al solito, devono rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere usato in sostituzione della terapia corticosteroidea 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 eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione che viene spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Talvolta questi casi sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene un nesso causale con il recettore dei leucotrieni non sia stato dimostrato, i medici devono fare attenzione alla 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.

MONTELUKAST ACTAVIS contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti affetti da fenilchetonuria.
MONTELUKAST ACTAVIS contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicamenti ed altre forme di interazione

L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato fenobarbitale in concomitanza. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, si deve prestare cautela, in particolar modo nei bambini, qualora montelukast sia somministrato in concomitanza agli induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C,9 come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un potente inibitore del citocromo CYP 2C8. Tuttavia, i dati derivanti da uno studio di interazione tra farmaci su montelukast e rosiglitazone (un substrato sonda che rappresenta i medicinali metabolizzati principalmente da CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il citocromo CYP 2C8 *in vivo.* Pertanto, non si prevede che montelukast alteri considerevolmente il metabolismo del medicinale metabolizzato da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide.)

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e con un'entità meno significativa, del 2C9 e del 3C4. In uno studio clinico di interazione tra i farmaci montelukast e gemfibrozil (u n inibitore di entrambi il CYP 2C8 e 2C9), il gemfibozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4.4 volte. Non è richiesto di routine l'adeguamento del dosaggio di montelukast quando somministrato in concomitanza con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* non ci si aspettano interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti 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 portato ad aumenti significativi dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto dannoso sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale.

La scarsità di dati a disposizione sulla gravidanza non induce a ipotizzare una relazione causale tra montelukast e malformazioni (es. difetti agli arti) che è stata segnalata in rari casi a livello mondiale dopo l'immissione in commercio.

MONTELUKAST ACTAVIS può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario.

Allattamento

Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che montelukast è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast sia escreto nel latte umano.

MONTELUKAST ACTAVIS può essere usato durante l'allattamento al seno solo se ritenuto strettamente necessario.

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

Non si prevede che montelukast influisca sulla capacità del paziente di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari i soggetti hanno manifestato capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici in pazienti con asma persistente come segue:

- compresse da 10 mg rivestite con film in 4000 pazienti adulti circa dell'età di 15 anni o più
- compresse masticabili da 5 mg in 1750 pazienti pediatrici circa di età compresa tra 6 e 14 anni, e
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni e
- granuli da 4 in 175 pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni d'età.

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

- granuli e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni d'età.

Negli studi clinici le seguenti reazioni avverse relative al farmaco sono state segnalate comunemente (da ≥1/100 a <1/10) in pazienti trattati con montelukast e con incidenza maggiore che nei pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	**Pazienti adulti 15 o più anni di età (due studi di 12 settimane; n=795)**	**Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)**	**Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)**	**Pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni di età (uno studio di 6 settimane; n=175)**
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie				diarrea

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

gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

Con il proseguimento della terapia in studi clinici con un limitato numero di pazienti fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni d'età, il profilo di sicurezza non si è modificato.
Cumulativamente, 502 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più. In caso di trattamento prolungato, anche il profilo di sicurezza in questi pazienti non si è modificato.
Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni d'età non si è modificato con il trattamento fino a 3 mesi.

Esperienza dopo la commercializzazione
Le reazioni avverse segnalate dopo la commercializzazione sono elencate, per Classificazione per sistemi e organi e terminologia specifica dell'esperienza avversa, nella tabella riportata di seguito. Le Categorie di frequenza sono state stimate sulla base dei relativi studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	**Terminologia dell'esperienza avversa**	**Categoria di frequenza* ***
Infezioni ed infestazioni	inezioni del tratto respiratorio superiore†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anomali incusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione inclusi comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprese irritabilità, irrequietezza e tremore**)	Non comune
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria)	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (tendenze suicide)	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 (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

	secchezza della bocca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati di 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
	ematomi, 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

* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza 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).
** Frequenza: raro
† Questa esperienza avversa, riportata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata anche come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.
‡ Questa esperienza avversa, segnalata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Negli studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/die a pazienti adulti per 22 settimane e negli studi a breve termine, fino a 900 mg/die a pazienti per circa una settimana senza effetti indesiderati clinicamente importanti.

Si sono verificati casi di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing e negli studi clinici con montelukast. Questi includono casi in adulti e bambini con una dose di 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza in pazienti adulti e pediatrici. Non si sono verificati effetti indesiderati nella maggior parte dei casi di overdose. Gli effetti indesiderati più frequenti erano compatibili con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolori addominali, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile tramite emodialisi e dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

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 incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT), rilevati nelle vie respiratorie dell'uomo, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici montelukast inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4 se somministrato a dosi non più alte di 5 mg. È stata osservata broncodilatazione nell'arco di due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un β-agonista è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione dovuta all'esposizione all'antigene. Rispetto al placebo, montelukast ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). Rispetto al placebo il trattamento con montelukast ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici d'età compresa tra i 2 e i 14 anni, e ha migliorato il controllo clinico dell'asma.

In studi negli adulti vs. placebo è stato dimostrato che la somministrazione di montelukast 10 mg una volta/die migliora significativamente il valore di FEV_1 del mattino (variazione dal basale 10,4% vs. 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazione dal basale 24,5 l/min vs. 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β-agonisti (variazione 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 con 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 (variazione percentuale dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs. beclometasone, rispettivamente del FEV_1: 5,43% vs. 1,04%; impiego di β-agonisti: -8,70% vs. 2,64%). Rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg somministrati mediante un apparecchio distanziatore due volte al giorno), montelukast ha dimostrato una più rapida risposta iniziale, sebbene durante l'intero periodo di studio della durata di 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazione percentuale dal basale per montelukast vs. beclometasone rispettivamente del FEV_1: 7,49% vs. 13,3%; impiego di β-agonisti: -28,28% vs. -43,89%). Tuttavia, 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 valore 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 controllato con placebo della durata di 12 settimane condotto su pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni, montelukast 4 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma rispetto al placebo, a prescindere dalla terapia di controllo concomitante (corticosteroidi per via inalatoria/nebulizzati o sodio cromoglicato per via inalatoria/nebulizzato). Il sessanta per cento dei pazienti non stava seguendo alcuna altra terapia di controllo. Montelukast ha migliorato sia i sintomi diurni (compresi tosse, dispnea, difficoltà respiratoria e limitazioni alle attività quotidiane) che i sintomi notturni rispetto al placebo. Montelukast si è altresì tradotto in una diminuzione dell'utilizzo del β-agonista "secondo necessità" e il ricorso ai corticosteroidi per il peggioramento dell'asma rispetto al placebo. I pazienti cui è stato somministrato montelukast hanno avuto più giorni senza asma rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. L'effetto del trattamento è stato ottenuto dopo la prima dose.

In uno studio controllato mediante placebo della durata di 12 mesi condotto su pazienti pediatrici dell'età compresa tra 2 e 5 anni con asma lieve ed esacerbazione episodica, montelukast 4 mg una volta al giorno ha ridotto significativamente ($p \leq 0{,}001$) il tasso annuo di episodi di esacerbazione (EE) di asma rispetto al placebo (rispettivamente 1,60 EE vs. 2,64%), [si definiscono EE 3 o più giorni consecutivi caratterizzati da sintomi che richiedono l'impiego di β-agonisti o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), oppure il ricovero per asma]. La riduzione percentuale nel tasso annuo di EE è stata pari al 31,9%, con un IC del 95% di 16,9, 44,1.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 della durata di 8 settimane condotto su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (FEV_1 8,71% vs. 4,16% cambiamento rispetto al valore basale; PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs. 17.8 l/min cambiamento rispetto al valore basale) e si è tradotto in una diminuzione dell'utilizzo del β-agonista "secondo necessità" (-11,7% vs. +8,2% cambiamento rispetto al valore basale).

In uno studio della durata di 12 mesi che paragonava l'efficacia di montelukast rispetto al fluticasone per via inalatoria sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni con asma persistente lieve, montelukast si è dimostrato non inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni senza asma (RFD), obiettivo primario. Mediamente nel periodo di trattamento di 12 mesi la percentuale di RFD è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo trattato con montelukast, da 60,9 a 86,7 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza all'interno del gruppo nell'aumento medio di quadrati minimi nella percentuale di RFD è stata statisticamente significativa (- 2,8 con IC del 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite prefissato come clinicamente non inferiore. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato altresì il controllo dell'asma per variabili secondarie valutate nel periodo di trattamento di 12 mesi:
FEV_1 è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo trattato con montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi di aumento medio di quadrati minimi nel FEV_1 è stata pari a -0,02 l con un IC del 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio dal valore basale in FEV_1 percentuale previsto è stato pari allo 0,6% nel gruppo trattato con montelukast, al 2,7% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza della media di quadrati minimi per il il cambiamento da valore basale nel FEV_1 percentuale previsto è stato pari a -2,2% con un IC del 95% di -3,6, -0,7.
La percentuale di giorni caratterizzati dall'utilizzo del β-agonista è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo trattato con montelukast, da 38,5 a 12.8 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza della media di quadrati minimi tra i gruppi per la percentuale di giorni caratterizzati dall'impiego di β-agonista è stata significativa: 2,7 con un IC del 95% di 0,9, 4,5.
La percentuale di pazienti con un attacco d'asma (il quale si definisce come periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto un trattamento con steroidi per via orale, una visita non prevista dal dottore, una visita al pronto soccorso o il ricovero ospedaliero) è stata pari a 32,2 nel gruppo trattato con montelukast e a 25,6 nel gruppo trattato con fluticasone; l'*odds ratio* (IC 95%) era significativo: era uguale ad 1,38 (1,04, 1,84).
La percentuale di pazienti con impiego sistemico (principalmente orale) di corticosteroidi durante il periodo dello studio è stata pari al 17,8% nel gruppo trattato con montelukast ed al 10,5% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi della media di quadrati minimi è stata significativa, 7,3% con un IC del 95% di 2,9; 11,7.

È stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione indotta da esercizio (EIB) in uno studio della durata di 12 settimane condotto sugli adulti (diminuzione massima di FEV_1 22,33% per montelukast vs. 32,40% per il placebo; tempo di recupero entro il 5% del valore basale di FEV_1 44,22 min vs. 60,64 min). L'effetto è stato coerente per tutto il periodo dello studio di 12 settimane. La riduzione di EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni (diminuzione massima di FEV_1 18,27% vs. 26,11%; tempo di recupero entro il 5% del valore basale di FEV_1 17,76 min vs. 27,98 min). In entrambi gli studi, l'effetto è stato dimostrato al termine dell'intervallo di assunzione della dose una volta al giorno.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina che ricevevano contemporaneamente corticosteroidi per via inalatoria e/o orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, si è tradotto in un significativo miglioramento del controllo dell'asma (FEV_1 8,55% vs. -1,74% cambiamento rispetto al valore basale e diminuzione nell'utilizzo totale di β-agonista -27,78% vs. 2,09% cambiamento rispetto al valore basale).

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}), è stato raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non sono influenzate da un pasto normale. La sicurezza e l'efficacia del farmaco 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.

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

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

Dopo la somministrazione di compresse masticabili a pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età a digiuno, la C_{max} è raggiunta un'ora dopo la somministrazione. La C_{max} media è maggiore del 66%, mentre la C_{min} è minore rispetto agli adulti cui viene somministrata una compressa da 10 mg.

Distribuzione Montelukast si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 99%. Il volume di distribuzione di montelukast allo steady è in media di 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 steady state sia negli adulti sia nei bambini.

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* sui microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti 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 orale di montelukast, indicano che il farmaco ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti Non è necessario attuare alcuna correzione della dose nei pazienti anziani o in quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi nei pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di correzioni 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).

Con dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato con il dosaggio raccomandato di 10 mg una volta/die.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano l'aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. 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). Negli studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con l'esposizione clinica. Nello studio sulla fertilità sulle femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con l'esposizione clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale nei neonati. Negli 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. Nei ratti non sono state osservate anormalità. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

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

Nei topi e nei ratti non si sono verificati decessi dopo la somministrazione orale a dose singola di montelukast sodico fino a un massimo di 5000 mg/kg (15.000 mg/m^2 e 30.000 mg/m^2 nei topi e nei ratti, rispettivamente), la massima dose testata. La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (basata su un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed *in vivo* né cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio croscarmellosa

Mannitolo
Aspartame (E951)
Stearato di magnesio
Miscela di pigmento PB-24880:
Lattosio monoidrato
Ferro ossido rosso (E172)
Aroma di ciliegia:
Sostanze aromatizzanti identiche a quelle naturali
Preparati aromatizzanti
Sostanze aromatizzanti naturali
Maltodestrina (patata)
Gomma arabica (acacia) (E414)
Triacetina (E1518)
Etilmaltolo
Maltolo
Alfa-tocoferolo (E307)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-Al-PVC/Al:

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

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto 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

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

040698019 "4 mg compresse masticabili" 10 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698021 "4 mg compresse masticabili" 14 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698033 "4 mg compresse masticabili" 20 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698045 "4 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698058 "4 mg compresse masticabili" 30 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698060 "4 mg compresse masticabili" 50 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698072 "4 mg compresse masticabili" 56 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698084 "4 mg compresse masticabili" 100 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/07/2012
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

MONTELUKAST ACTAVIS 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile di MONTELUKAST ACTAVIS 5 mg contiene montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto:
Ogni compressa masticabile contiene 4,5 mg di lattosio monoidrato e 1,5 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa di colore rosa chiazzato, rotonda, biconvessa, di diametro di 9,5 mm, con la dicitura M5 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

MONTELUKAST ACTAVIS è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti da 6 a 14 anni con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con i corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

MONTELUKAST ACTAVIS può anche essere 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 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).

MONTELUKAST ACTAVIS è inoltre indicato nella profilassi dell'asma in pazienti dai 6 ai 14 anni d'età, laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Metodo di somministrazione:
Per uso orale. La compressa deve essere masticata.
Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera.

Se assunto in corrispondenza di un pasto, MONTELUKAST ACTAVIS deve essere assunto o un'ora prima o due ore dopo il cibo. Entro questa fascia di età non è necessaria alcuna correzione del dosaggio.

Raccomandazioni generali:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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'effetto terapeutico di MONTELUKAST ACTAVIS sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Si devono avvisare i pazienti di continuare ad assumere MONTELUKAST ACTAVIS anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

MONTELUKAST ACTAVIS come un'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 moderato persistente. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi gravi 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 ACTAVIS in aggiunta ad altri trattamenti per l'asma:

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

Per altri gruppi d'età, possono essere disponibili altre concentrazioni e forme farmaceutiche di montelukast.
Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti dai 15 anni o di età maggiore.
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni d'età.
Sono disponibili granuli da 4 mg per pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni d'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

La diagnosi di asma persistente in bambini molto piccoli (6 mesi – 2 anni) deve essere stabilita da un pediatra o da uno pneumologo.

Si deve avvisare il paziente di non usare le compresse di montelukast 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 per via inalatoria. Nel caso in cui i pazienti abbiano bisogno di più inalazioni di β-agonisti a breve durata rispetto al solito, devono rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere usato in sostituzione della terapia corticosteroidea 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, tra cui montelukast, possono manifestare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione che viene spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Talvolta questi casi sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene un nesso causale con il recettore dei leucotrieni non sia stato dimostrato, i medici devono fare attenzione alla 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.

MONTELUKAST ACTAVIS contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti affetti da fenilchetonuria.
MONTELUKAST ACTAVIS contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit ldi attasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicamenti ed altre forme di interazione

L'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato fenobarbitale in concomitanza. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 si deve prestare cautela, in particolar modo nei bambini, qualora montelukast sia somministrato in concomitanza agli induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un potente inibitore del citocromo CYP 2C8. Tuttavia, i dati derivanti da uno studio di interazione tra farmaci su montelukast e rosiglitazone (un substrato sonda che rappresenta i medicinali metabolizzati principalmente da CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il citocromo CYP 2C8 *in vivo.* Pertanto, non si prevede che montelukast alteri considerevolmente il metabolismo del medicinale metabolizzato da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide.)

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e con un'entità meno significativa, del 2C9 e del 3C4. In uno studio clinico di interazione tra i farmaci montelukast e gemfibrozil (u n inibitore di entrambi il CYP 2C8 e 2C9), il gemfibozil ha aumentato l'esposizione sistemica del montelukast di 4.4 volte. Non è richiesto di routine l'adeguamento del dosaggio di montelukast quando somministrato in concomitanza con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro* non ci si aspettano interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti 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 portato ad aumenti significativi dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto dannoso sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionale/fetale.

La scarsità di dati a disposizione sulla gravidanza non induce a ipotizzare una relazione causale tra montelukast e malformazioni (es. difetti agli arti) che è stata segnalata in rari casi a livello mondiale dopo l'immissione in commercio.

MONTELUKAST ACTAVIS può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario.

Allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che montelukast è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast sia escreto nel latte umano.

MONTELUKAST ACTAVIS può essere usato durante l'allattamento al seno solo se ritenuto strettamente necessario.

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

Non si prevede che montelukast influisca sulla capacità del paziente di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari i soggetti hanno manifestato capogiri o sonnolenza.

4.9 **Effetti indesiderati**

Montelukast è stato valutato negli studi clinici in pazienti con asma persistente come segue:

- compresse da 10 mg rivestite con film in 4000 pazienti adulti circa dell'età di 15 anni o più
- compresse masticabili da 5 mg in 1750 pazienti pediatrici circa di età compresa tra 6 e 14 anni, e
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni
- granuli da 4 in 175 pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni d'età.

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

- granuli e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni d'età.

Negli studi clinici le seguenti reazioni avverse relative al farmaco sono state segnalate comunemente (da ≥1/100 a <1/10) in pazienti trattati con montelukast e con incidenza maggiore che nei pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	**Pazienti adulti 15 o più anni di età (due studi di 12 settimane; n=795)**	**Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)**	**Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)**	**Pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni di età (uno studio di 6 settimane; n=175)**
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea		ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				asma
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale	diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				dermatite eczematosa, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Con il proseguimento della terapia in studi clinici con un limitato numero di pazienti fino a 2 anni per gli adulti, e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni d'età, il profilo di sicurezza non si è modificato.
Cumulativamente, 502 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più. In caso di trattamento prolungato, anche il profilo di sicurezza in questi pazienti non si è modificato.
Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici da 6 mesi a 2 anni d'età non si è modificato con il trattamento fino a 3 mesi.

Esperienza dopo la commercializzazione
Le reazioni avverse segnalate dopo la commercializzazione sono elencate, per Classificazione per sistemi e organi e terminologia specifica dell'esperienza avversa, nella tabella riportata di seguito. Le Categorie di frequenza sono state stimate sulla base dei relativi studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi	**Terminologia dell'esperienza avversa**	**Categoria di frequenza* ***
Infezioni ed infestazioni	inezioni del tratto respiratorio superiore†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila epatica	Molto raro
Disturbi psichiatrici	sogni anomali incusi incubi, insonnia, sonambulismo, ansia, agitazione inclusi comportamento aggressivo o osilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprese irritabilità, irrequietezza e tremore)	Non comune
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria**)	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (tendenze suicide)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni.	Non comune
Patologie cardiache	palitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	secchezza della bocca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati di 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
	ematomi, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

* Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia di esperienza 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).
** Frequenza: raro
† Questa esperienza avversa, riportata come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata segnalata anche come molto comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.
‡ Questa esperienza avversa, segnalata come comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici.

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Negli studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/die a pazienti adulti per 22 settimane e negli studi a breve termine, fino a 900 mg/die a pazienti per circa una settimana senza effetti indesiderati clinicamente importanti.

Si sono verificati casi di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing e negli studi clinici con montelukast. Questi includono casi in adulti e bambini con una dose di 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza in pazienti adulti e pediatrici. Non si sono verificati effetti indesiderati nella maggior parte dei casi di overdose. Gli effetti indesiderati più frequenti erano compatibili con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolori addominali, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

Non è noto se montelukast sia dializzabile tramite emodialisi e dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ 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 incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT), rilevati nelle vie respiratorie dell'uomo, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici montelukast inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4 se somministrato a dosi non più alte di 5 mg. È stata osservata broncodilatazione nell'arco di due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore

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

causato da un β-agonista è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione dovuta all'esposizione all'antigene. Rispetto al placebo, montelukast ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). Rispetto al placebo il trattamento con montelukast ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici d'età compresa tra i 2 e i 14 anni, e ha migliorato il controllo clinico dell'asma.

In studi negli adulti vs. placebo è stato dimostrato che la somministrazione di montelukast 10 mg una volta/die migliora significativamente il valore di FEV_1 del mattino (variazione dal basale 10,4% vs. 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazione dal basale 24,5 l/min vs. 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β-agonisti (variazione 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 con 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 (variazione percentuale dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs. beclometasone, rispettivamente del FEV_1: 5,43% vs. 1,04%; impiego di β-agonisti: -8,70% vs. 2,64%). Rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 μg somministrati mediante un apparecchio distanziatore due volte al giorno), montelukast ha dimostrato una più rapida risposta iniziale, sebbene durante l'intero periodo di studio della durata di 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazione percentuale dal basale per montelukast vs. beclometasone rispettivamente del FEV_1: 7,49% vs. 13,3%; impiego di β-agonisti: -28,28% vs. -43,89%). Tuttavia, 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 valore 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 della durata di 8 settimane condotto su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (FEV_1 8,71% vs. 4,16% cambiamento rispetto al valore basale; PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs. 17.8 l/min cambiamento rispetto al valore basale) e si è tradotto in una diminuzione dell'utilizzo del β-agonista "secondo necessità" (-11,7% vs. +8,2% cambiamento rispetto al valore basale).

In uno studio della durata di 12 mesi che paragonava l'efficacia di montelukast rispetto al fluticasone per via inalatoria sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni con asma persistente lieve, montelukast si è dimostrato non inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni senza asma (RFD), obiettivo primario. Mediamente nel periodo di trattamento di 12 mesi la percentuale di RFD è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo trattato con montelukast, da 60,9 a 86,7 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza all'interno del gruppo nell'aumento medio di quadrati minimi nella percentuale di RFD è stata statisticamente significativa (- 2,8 con IC del 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite prefissato come clinicamente non inferiore. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato altresì il controllo dell'asma per variabili secondarie valutate nel periodo di trattamento di 12 mesi:
FEV_1 è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo trattato con montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi di aumento medio di quadrati minimi nel FEV_1 è stata pari a -0,02 l con un IC del 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio dal valore basale in FEV_1 percentuale previsto è stato pari allo 0,6% nel gruppo trattato con montelukast, al 2,7% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza della media di quadrati minimi per il cambiamento da valore basale nel FEV_1 percentuale previsto è stato pari a -2,2% con un IC del 95% di -3,6, -0,7.
La percentuale di giorni caratterizzati dall'utilizzo del β-agonista è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo trattato con montelukast, da 38,5 a 12.8 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza della media di quadrati minimi tra i gruppi per la percentuale di giorni caratterizzati dall'impiego di β-agonista è stata significativa: 2,7 con un IC del 95% di 0,9, 4,5.
La percentuale di pazienti con un attacco d'asma (il quale si definisce come periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto un trattamento con steroidi per via orale, una visita non prevista dal dottore, una visita al pronto soccorso o il ricovero ospedaliero) è stata pari a 32,2 nel gruppo trattato con montelukast e a 25,6 nel gruppo trattato con fluticasone; l'*odds ratio* (IC 95%) era significativo: era uguale ad 1,38 (1,04, 1,84).

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

La percentuale di pazienti con impiego sistemico (principalmente orale) di corticosteroidi durante il periodo dello studio è stata pari al 17,8% nel gruppo trattato con montelukast ed al 10,5% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi della media di quadrati minimi è stata 7,3% con un IC del 95% di 2,9; 11,7.

È stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione indotta da esercizio (EIB) in uno studio della durata di 12 settimane condotto sugli adulti (diminuzione massima di FEV_1 22,33% per montelukast vs. 32,40% per il placebo; tempo di recupero entro il 5% del valore basale di FEV_1 44,22 min vs. 60,64 min). L'effetto è stato coerente per tutto il periodo dello studio di 12 settimane. La riduzione di EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni (diminuzione massima di FEV_1 18,27% vs. 26,11%; tempo di recupero entro il 5% del valore basale di FEV_1 17,76 min vs. 27,98 min). In entrambi gli studi, l'effetto è stato dimostrato al termine dell'intervallo di assunzione della dose una volta al giorno.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina che ricevevano contemporaneamente corticosteroidi per via inalatoria e/o orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, si è tradotto in un significativo miglioramento del controllo dell'asma (FEV_1 8,55% vs. -1,74% cambiamento rispetto al valore basale e diminuzione nell'utilizzo totale di β-agonista -27,78% vs. 2,09% cambiamento rispetto al valore basale).

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}), è stato raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non sono influenzate da un pasto normale. La sicurezza e l'efficacia del farmaco 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 è stata raggiunta dopo 2 ore dalla somministrazione a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e diminuisce al 63% con un pasto normale.

Distribuzione
Montelukast si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 99%. Il volume di distribuzione di montelukast allo steady è in media di 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 steady state sia negli adulti sia nei bambini.

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* sui microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti 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 orale di montelukast, indicano che il farmaco ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti. Non è necessario attuare alcuna correzione della dose nei pazienti anziani o in quelli con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi nei pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di correzioni

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

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).

Con dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato con il dosaggio raccomandato di 10 mg una volta/die.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano l'aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. 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). Negli studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con l'esposizione clinica. Nello studio sulla fertilità sulle femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con l'esposizione clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale nei neonati. Negli 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. Nei ratti non sono state osservate anormalità. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

Nei topi e nei ratti non si sono verificati decessi dopo la somministrazione orale a dose singola di montelukast sodico fino a un massimo di 5000 mg/kg (15.000 mg/m^2 e 30.000 mg/m^2 nei topi e nei ratti, rispettivamente), la massima dose testata. La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (basata su un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno nei test *in vitro* ed *in vivo* né cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio croscarmellosa
Mannitolo
Aspartame (E951)
Stearato di magnesio
Miscela di pigmento PB-24880:
Lattosio monoidrato
Ferro ossido rosso (E172)
Aroma di ciliegia:
Sostanze aromatizzanti identiche a quelle naturali
Preparati aromatizzanti
Sostanze aromatizzanti naturali
Maltodestrina (patata)
Gomma arabica (acacia) (E414)
Triacetina (E1518)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Etilmaltolo
Maltolo
Alfa-tocoferolo (E307)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.5 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.6 **Natura e contenuto del contenitore**

Blister in OPA-Al-PVC/Al:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

È possibile che non tutti i formati siano presenti in commercio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto 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

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

040698096 "5 mg compresse masticabili" 10 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698108 "5 mg compresse masticabili" 14 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698110 "5 mg compresse masticabili" 20 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698112 "5 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698134 "5 mg compresse masticabili" 30 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698146 "5 mg compresse masticabili" 50 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698159 "5 mg compresse masticabili" 56 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al
040698161 "5 mg compresse masticabili" 100 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/07/2012
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

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).