

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Montelukast Torrent 10 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 10,4 mg di montelukast sodico, equivalenti a 10 mg di montelukast.

Eccipiente: aspartame 0,75 mg per compressa.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

Compressa non rivestita rotonda, biconvessa, di colore marrone chiaro, con una linea di incisione su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Montelukast Torrent è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva negli adolescenti e negli adulti a partire dai 15 anni di età, affetti da asma persistente lieve o moderato non adeguatamente controllati con corticosteroidi per inalazione, e nei quali i  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" non offrono un adeguato controllo clinico dell'asma.

Nei pazienti asmatici nei quali Montelukast Torrent è indicato per l'asma, Montelukast Torrent può anche alleviare i sintomi della rinite allergica stagionale.

Montelukast Torrent è anche indicato nella profilassi dell'asma ove predomini la componente della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il dosaggio negli adulti e negli adolescenti dai 15 anni in poi, affetti da asma, o da asma e rinite allergica stagionale concomitante, è di una compressa da 10 mg al giorno da assumere alla sera. Montelukast Torrent può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Modo di somministrazione:

Per uso orale.

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

*Raccomandazioni di carattere generale.* L'effetto terapeutico di Montelukast Torrent sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. È necessario raccomandare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Torrent anche se l'asma è sotto controllo, così come nei periodi di aggravamento. Montelukast Torrent non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti che contengono lo stesso principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti posologici negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con insufficienza epatica lieve o moderata. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è identico nei pazienti di sesso maschile o femminile.

*Terapia con Montelukast Torrent in rapporto agli altri trattamenti per l'asma.*

Montelukast Torrent può essere aggiunto al regime di trattamento in atto del paziente.

*Corticosteroidi per inalazione:* il trattamento con Montelukast Torrent può essere impiegato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per inalazione insieme ai  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" non offrono un adeguato controllo clinico. Montelukast Torrent non deve essere sostituito improvvisamente ai corticosteroidi per inalazione (vedere paragrafo 4.4).

Altre concentrazioni/forme farmaceutiche disponibili:

Compresse masticabili da 4 mg sono disponibili per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni.

Compresse masticabili da 5 mg sono disponibili per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È necessario avvertire i pazienti di non usare mai montelukast per os per il trattamento degli attacchi di asma acuto e di tenere sempre a portata di mano il trattamento abituale da usare al bisogno in tali circostanze. Se si verifica un attacco acuto si deve usare un  $\beta$ -agonista per inalazione a breve durata d'azione. Se rispetto all'uso abituale i pazienti necessitano di più inalazioni di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione, devono chiedere consiglio al medico appena possibile.

Montelukast non deve essere assunto in sostituzione dei corticosteroidi per inalazione o per os.

Non vi sono dati che dimostrino la possibilità di ridurre i corticosteroidi per os quando si somministra montelukast in concomitanza.

In rari casi, i pazienti in trattamento con agenti anti-asmatici, compreso montelukast, potrebbero presentare eosinofilia sistemica, che a volte si manifesta con segni clinici di vasculite compatibili con la sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con corticoterapia sistemica. Di solito, ma non sempre, questi casi sono risultati associati alla riduzione o alla sospensione della corticoterapia per os. Non è possibile escludere né accertare la possibilità di un'associazione tra gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni e la comparsa della sindrome di Churg-Strauss. I medici devono vigilare sulla comparsa, nei loro pazienti, di eosinofilia, eruzione vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che presentano questi sintomi devono essere riesaminati, valutando i loro regimi di trattamento.

Il trattamento con montelukast non modifica l'esigenza di evitare l'assunzione di aspirina e di altri antinfiammatori non steroidei da parte dei pazienti affetti da asma sensibile all'aspirina.

Montelukast Torrent contiene aspartame, fonte di fenilalanina, che può nuocere ai pazienti affetti da fenilchetonuria. Ogni compressa da 10 mg contiene fenilalanina in quantità equivalente a 0,421 mg di fenilalanina per dose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

È possibile somministrare montelukast con altre terapie usate di routine nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi sulle interazioni tra farmaci, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti clinici di rilievo sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata ridotta del 40% circa nei soggetti che assumevano fenobarbital in concomitanza. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8, e 2C9 si deve usare cautela, soprattutto nei bambini, quando lo si somministra con farmaci induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Tuttavia, i dati di uno studio sull'interazione tra farmaci condotto con montelukast e rosiglitazone (un substrato campione rappresentativo dei medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Perciò non si prevede che montelukast modifichi marcatamente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8, e in misura minore di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco con montelukast e gemfibrozil (un inibitore di CYP 2C8 e 2C9) il gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è necessario alcun aggiustamento routinario di dosaggio di montelukast nel corso della somministrazione concomitante con gemfibrozil e altri potenti inibitori di CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

Sulla base di dati provenienti da studi *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative con inibitori meno potenti di CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un forte inibitore di CYP 3A4 non ha causato aumenti significativi nell'esposizione sistemica di montelukast.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### *Uso in gravidanza*

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o lo sviluppo embrio/fetale.

Dati limitati dai database disponibili sulla gravidanza non indicano una correlazione di causalità tra montelukast e le malformazioni (anomalie degli arti) segnalate in rari casi in tutto il mondo nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Montelukast Torrent può essere usato durante la gravidanza solo se considerato decisamente essenziale.

##### *Uso durante l'allattamento*

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

Montelukast Torrent può essere usato nelle donne che allattano solo se considerato decisamente essenziale.

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

Non è previsto che montelukast influisca sulla capacità del paziente di guidare autoveicoli o di azionare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni soggetti hanno riferito sonnolenza o capogiro.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Montelukast è stato così valutato negli studi clinici:

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni.
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni con rinite allergica stagionale.
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco negli studi clinici sono state riportate comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) nei pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza più elevata rispetto ai pazienti trattati con placebo:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Pazienti adulti di età superiore ai 15</b> (due studi di 12 settimane; n=795)	<b>Pazienti pediatrici tra 6 e 14 anni</b> (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	cefalea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolore addominale	

Con il trattamento prolungato in studi clinici con un numero limitato di pazienti per periodi fino a 2 anni per gli adulti e fino a 12 mesi per i pazienti pediatrici tra 6 e 14 anni di età, il profilo di sicurezza non è cambiato.

#### Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riferite nell'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e con il termine specifico per la reazione avversa. Le categorie di frequenza sono state valutate sulla base di studi clinici rilevanti.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Termine specifico per la reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
Infezioni e infestazioni:	infezioni delle vie respiratorie superiori †	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità compresa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila del fegato	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione compresi comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (suicidalità)	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e	epistassi	Non comune

mediastiniche	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea <sup>‡</sup> , nausea <sup>‡</sup> , vomito <sup>‡</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compresa lesione epatica colestatica, epatocellulare e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea <sup>‡</sup>	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia compresi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia <sup>‡</sup>	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>*Categoria di frequenza: definita per ciascun termine di reazione avversa dall'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto comune (<math>\geq 1/10</math>), Comune (<math>\geq 1/100</math>; <math>&lt; 1/10</math>), Non comune (<math>\geq 1/1000</math>; <math>&lt; 1/100</math>), Raro (<math>\geq 1/10,000</math>; <math>&lt; 1/1000</math>), Molto raro (<math>&lt; 1/10,000</math>).</p> <p><sup>†</sup>Questa reazione avversa, riferita come Molto comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita anche come Molto comune nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p> <p><sup>‡</sup>Questa reazione avversa riferita come Comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita anche come Comune nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](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 pazienti adulti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e, in studi a breve termine, fino a 900 mg/die per una settimana circa senza esperienze avverse clinicamente rilevanti.

Nelle esperienze successive alla commercializzazione e negli studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto, tra le quali segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino a 1.000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati erano compatibili con il profilo di sicurezza nei pazienti adulti e pediatrici. Nella maggior parte delle segnalazioni di sovradosaggio non erano presenti

esperienze avverse. Le esperienze avverse manifestatesi più frequentemente erano compatibili con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** altri farmaci sistemici per le patologie ostruttive delle vie aeree, antagonisti dei recettori dei leucotrieni

**Codice ATC:** R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da diverse cellule, tra le quali i mastociti e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT). Il recettore del CysLT di tipo 1 è presente nelle vie aeree nell'uomo (comprese le cellule muscolari lisce e i macrofagi delle vie aeree) e in altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili e certe cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, tra gli effetti mediati dai leucotrieni, vi sono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare e il reclutamento degli eosinofili.

Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale dopo esposizione all'allergene nel corso delle reazioni sia della fase precoce che di quella tardiva e sono associati ai sintomi della rinite allergica. L'esposizione intranasale ai CysLT ha indotto un incremento della resistenza nelle vie aeree nasali e dei sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per os che si lega con elevata affinità e selettività al recettore del CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici, montelukast inibisce la broncocostrizione indotta dall'inalazione di LTD<sub>4</sub> già alla dose di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione per os. L'effetto broncodilatativo indotto da un  $\beta$ -agonista è risultato additivo rispetto a quello indotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la broncocostrizione in fase precoce che quella in fase tardiva indotte dall'esposizione all'antigene. Rispetto al placebo, montelukast ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico in pazienti adulti e pediatrici. In un altro studio, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili nelle vie aeree (valutazione effettuata nell'escreato e nel sangue periferico), migliorando il controllo clinico dell'asma.

Negli studi sugli adulti, rispetto al placebo, montelukast alla dose di 10 mg una volta al giorno ha mostrato miglioramenti significativi del FEV<sub>1</sub> al mattino (10,4% vs 2,7% di variazione rispetto al valore iniziale), della velocità del picco di flusso espiratorio (PEFR, *peak expiratory flow rate*) antimeridiano (24,5 l/min vs 3,3 l/min di variazione rispetto al valore iniziale) e una riduzione significativa dell'uso complessivo dei  $\beta$ -agonisti (-26,1% vs -4,6% di variazione rispetto al valore iniziale). Il miglioramento dei punteggi relativi ai sintomi dell'asma durante il giorno e la notte riportati dai pazienti è risultato significativamente superiore a quello ottenuto con il placebo.

Gli studi negli adulti hanno dimostrato la capacità di montelukast di aggiungere il proprio effetto clinico a quello del corticosteroide per via inalatoria (% di variazione rispetto al valore

iniziale rispettivamente per beclometasone per via inalatoria + montelukast vs beclometasone, per il FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04%; uso del  $\beta$ -agonista: -8,70% vs 2,64%). Rispetto al beclometasone per via inalatoria (200  $\mu$ g due volte al giorno con dispositivo spaziatore), montelukast ha mostrato una maggiore rapidità della risposta iniziale, anche se nell'arco delle 12 settimane dello studio il beclometasone ha fornito un effetto terapeutico medio più consistente (% di variazione rispetto al valore iniziale rispettivamente per montelukast vs beclometasone, per il FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3%; uso del  $\beta$ -agonista: -28,28% vs -43,89%). Tuttavia, rispetto al beclometasone, una percentuale elevata di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al valore iniziale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

È stato condotto uno studio clinico per valutare montelukast come trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale in pazienti asmatici adulti di età superiore ai 15 anni con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, le compresse di montelukast da 10 mg somministrate una volta al giorno hanno determinato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio dei sintomi giornalieri della rinite, rispetto al placebo. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media tra il punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e quello dei sintomi notturni (media dei punteggi per congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e risvegli durante la notte). È stato osservato un miglioramento significativo delle valutazioni complessive della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia nei confronti dell'asma non era un obiettivo principale di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche tra 6 e 14 anni di età, 5 mg di montelukast una volta al giorno hanno migliorato significativamente, rispetto al placebo, la funzione respiratoria (FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16% di variazione rispetto al valore iniziale; PERF antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min di variazione rispetto al valore iniziale) e ridotto l'uso di  $\beta$ -agonisti "al bisogno" (-11,7% vs +8,2% di variazione rispetto al valore iniziale).

Una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (EIB, *exercise-induced bronchoconstriction*) è stata dimostrata in uno studio di 12 settimane negli adulti (riduzione massima del FEV<sub>1</sub> 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo al ritorno entro il 5% del valore iniziale del FEV<sub>1</sub> 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è risultato costante durante tutto il periodo delle 12 settimane dello studio. Una riduzione dell'EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine in pazienti pediatriche tra i 6 e i 14 anni di età (riduzione massima del FEV<sub>1</sub> 18,27% vs 26,11%; tempo al ritorno entro il 5% del valore iniziale del FEV<sub>1</sub> 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato al termine dell'intervallo tra le monosomministrazioni giornaliere.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina che assumevano in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per os, il trattamento con montelukast ha determinato, rispetto al placebo, un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV<sub>1</sub> 8,55% vs -1,74% di variazione rispetto al valore iniziale, e riduzione dell'uso complessivo di  $\beta$ -agonisti -27,78% vs 2,09% di variazione rispetto al valore iniziale)

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Assorbimento.* Dopo la somministrazione orale montelukast viene rapidamente assorbito. Per la compressa rivestita con film da 10 mg il picco medio di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) si



raggiunge in 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 subiscono l'influenza di un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in studi clinici nei quali la compressa rivestita con film da 10 mg è stata somministrata indipendentemente dall'orario di ingestione del cibo.

Per la compressa masticabile da 5 mg, la  $C_{max}$  si ottiene in 2 ore dalla somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e si riduce al 63% in presenza di un pasto standard.

*Distribuzione.* Montelukast è legato alle proteine plasmatiche per più del 99%. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è mediamente di 8-11 litri. Studi condotti nei ratti con montelukast radiomarcato indicano che la distribuzione attraverso la barriera emato-encefalica è minima. Inoltre, le concentrazioni del materiale radiomarcato a 24 ore dalla somministrazione sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

*Biotrasformazione.* Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast allo stato stazionario sono indosabili negli adulti e nei bambini.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Anche CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, benché l'intraconazolo, un inibitore di CYP 3A4 non dimostri di modificare le variabili farmaceutiche di montelukast nei soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast al giorno. In base a ulteriori risultati *in vitro* sui microsomi epatici umani, 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.* La clearance plasmatica di montelukast è mediamente di 45 ml/min negli adulti sani. In seguito a una somministrazione per os di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato recuperato in raccolte fecali nell'arco di 5 giorni e meno dello 0,2% è stato recuperato nelle urine. Associato alle stime sulla biodisponibilità orale di montelukast, questo dato indica che montelukast e i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente per via biliare.

*Caratteristiche nei pazienti.* Non è necessario alcun aggiustamento posologico negli anziani o nell'insufficienza epatica lieve o moderata. Non sono stati effettuati studi nei pazienti con insufficienza renale. Dal momento che montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che siano necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con grave insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh > 9).

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi sulla tossicità animale sono state osservate nel siero alterazioni biochimiche di scarso rilievo e di tipo transitorio a carico di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi.

Segni di tossicità negli animali sono stati un incremento della secrezione salivare, sintomi gastrointestinali, feci non formate e squilibrio ionico. Tali segni si sono manifestati a dosaggi tali da indurre un'esposizione sistemica pari a oltre 17 volte quella osservata con la dose clinica. Nelle scimmie, gli effetti avversi sono comparsi a partire dalla dose di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). Negli studi sugli animali, con un'esposizione sistemica che superava di oltre 24 volte l'esposizione sistemica clinica, montelukast non ha influito sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive. Una lieve riduzione del peso corporeo dei piccoli è stata notata nello studio sulla fertilità femminile nei ratti alla dose di 200 mg/kg/die (> 69 volte l'esposizione sistemica clinica). Negli studi sui conigli, con un'esposizione sistemica > 24 volte l'esposizione clinica osservata con la dose clinica, è stata rilevata una maggiore incidenza di ossificazione incompleta rispetto agli animali di controllo. Non sono state osservate anomalie nei ratti.

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

In seguito a una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5.000 mg/kg in topi e ratti (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> rispettivamente nei topi e nei ratti), la dose massima testata, non si sono verificati decessi. Questa dose corrisponde a 25.000 volte la dose umana giornaliera consigliata nell'adulto (riferita a un paziente adulto del peso di 50 kg).

Nei topi è stata accertata la non fototossicità di montelukast per gli UVA, gli UVB o lo spettro della luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte rispetto all'esposizione sistemica).

Montelukast non è risultato mutageno nei test *in vitro* e *in vivo* né tumorigeno in specie di roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa, microcristallina  
Sodio croscarmellosio  
Magnesio stearato  
Aspartame (E951)  
Aroma di ciliegia (Firmenich CHERRY 501027 AP0551)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in un foglio blister conformato a freddo sigillato con un foglio di alluminio (blister alluminio/alluminio). I blister sono confezionati in cartone.

Confezioni da:

10, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Torrent Pharma GmbH  
Suedwestpark 50  
90449 Nuernberg  
Germania

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

“10 mg compresse” 10 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752014  
“10 mg compresse” 14 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752026  
“10 mg compresse” 20 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752038  
“10 mg compresse” 28 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752040  
“10 mg compresse” 50 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752053  
“10 mg compresse” 56 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752065  
“10 mg compresse” 98 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752077  
“10 mg compresse” 100 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 040752089

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

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco