RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Sigillata 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: Lattosio monoidrato 90,7 mg per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse di colore beige, quadrate, biconvesse rivestite con film con la dicitura M impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Sigillata è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti di età uguale o maggiore a 15 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. Nei pazienti asmatici dell'età di 15 anni o più nei quali Montelukast Sigillata è indicato nell'asma, Montelukast Sigillata può dare anche un sollievo sintomatico dalla rinite allergica stagionale.

Montelukast Sigillata è inoltre indicato nella profilassi dell'asma in pazienti dai 15 anni d'età in su, laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione:
La compressa va inghiottita con una sufficiente quantità di liquido.

Il dosaggio per i pazienti di età uguale o maggiore a 15 anni che hanno l'asma o che hanno l'asma in concomitanza alla rinite allergica stagionale è pari ad una compressa da 10 mg al giorno, da assumere la sera.

Raccomandazioni generali.
L'effetto terapeutico di Montelukast Sigillata sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Montelukast Sigillata può essere assunto in concomitanza o meno con l'assunzione di cibo. Avvisare i pazienti di continuare ad assumere Montelukast Sigillata anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Montelukast Sigillata non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessarie correzioni del dosaggio nei pazienti anziani o 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.

Terapia con Montelukast Sigillata *in relazione ad altri trattamenti per l'asma.*

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Montelukast Sigillata può essere aggiunto al regime di trattamento del paziente già preesistente.

Corticosteroidi per via inalatoria: Il trattamento con Montelukast Sigillata può essere applicato come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi per via inalatoria con aggiunta di β-agonisti a breve durata assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Montelukast Sigillata non deve sostituire i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Bambini
Per i bambini di età compresa tra 2 e 14 anni, possono essere disponibili altre concentrazioni e forme farmaceutiche di montelukast.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. 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.

Il trattamento con montelukast non altera la necessità dei pazienti con asma sensibile all'aspirina di evitare di prendere l'aspirina ed altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Montelukast Sigillata contiene lattosio. Non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazione con altri medicinali 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, si deve prestare cautela, in particolar modo nei bambini, qualora montelukast sia somministrato in concomitanza agli induttori del CYP 3A4, come la fenitoina, il fenobarbitale e la rifampicina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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 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.)

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la 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 Sigillata può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario.

Uso durante l'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 Sigillata 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 come segue:
- Compresse da 10 mg rivestite con film in 4000 pazienti asmatici adulti circa dell'età di 15 anni o più.
- Compresse da 10 mg rivestite con film in circa 400 pazienti asmatici adulti con rinite allergica stagionale con 15 o più anni di età.
- Compresse masticabili da 5 mg in 1750 pazienti pediatrici circa di età compresa tra 6 e 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti di 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	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età (uno studio di 12 settimane; n=461)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

		settimane; n = 615)	(uno studio di 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

Con il proseguimento della terapia in studi clinici 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.

Complessivamente, 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.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante l'esperienza post-commercializzazione di montelukast:

Patologie del sistema emolinfopoietico: maggiore tendenza emorragica.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità incluse anafilassi, infiltrazione epatica eosinofila.

Disturbi psichiatrici: alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, allucinazioni, insonnia, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo, tremore, depressione, ideazioni e comportamenti suicidari (tendenza al suicidio) in casi molto rari.

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

Patologie cardiache: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche : epistassi.

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

Patologie epatobiliari: livelli elevati di transaminasi sieriche (ALT, AST), epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, ematomi, orticaria, prurito, eruzione cutanea, eritema nodoso.

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

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

Durante il trattamento con montelukast in pazienti asmatici sono stati segnalati casi molto rari di Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Negli studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e negli studi a breve termine, fino a 900 mg/die 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). Il recettore CysLT di tipo 1 ($CysLT_1$) si trova nelle vie respiratorie dell'uomo (comprese le cellule della muscolatura liscia delle vie respiratorie e i macrofagi delle vie respiratorie) e su altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili e certe cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati messi in correlazione con la patofisiologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale in seguito ad esposizione all'allergene sia durante le reazioni in fase precoce che durante quelle in fase tardiva, e sono associati a sintomi di rinite allergica. È stato dimostrato che il challenge intranasale con CysLT aumenta la resistenza delle vie respiratorie nasali ed i sintomi dell'ostruzione nasale.

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) e nel sangue periferico migliorando 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-

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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).

È stato condotto uno studio clinico per valutare montelukast per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti dell'età di 15 anni o più con concomitante rinite allergica stagionale. Nello studio in questione, montelukast compresse da 10 mg somministrate una volta al giorno hanno dimostrato 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 punteggio dei Sintomi Notturni (media dei punteggi di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e risvegli durante le ore notturne). Le valutazioni complessive della rinite allergica da parte di pazienti e medici sono risultate aumentate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia dell'asma non era un obiettivo primario dello studio in questione.

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'impiego del β-agonista "secondo necessità" (-11,7% vs. +8,2% cambiamento rispetto al valore basale).

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 (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'impiego 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 stato stazionario 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Rivestimento con film
Lattosio monoidrato
Ipromellosa 15cP
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA-Al-PVC/Al):

28 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
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

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House, 23 Park Royal Road,
London NW10 7JH, Regno Unito

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

AIC n. 040998015 - " 10 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).