RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast AHCL 4 mg compresse masticabili

Per pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:
Questo medicinale contiene 1,2 mg di aspartame (E951) per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compressa biconvessa, di colore rosa, chiazzata, di forma ovale, con impresso "M4" su di un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Montelukast può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio per i pazienti tra i 2 e i 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi d'asma gravi che hanno richiesto l'uso di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età, laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Posologia
Questo medicinale deve essere dato ai bambini sotto la supervisione di persone adulte. Il dosaggio raccomandato per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è di una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in questa fascia di età.

Raccomandazioni generali:
L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. È necessario avvisare i pazienti di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di sesso maschile e femminile.

Montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:
montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi di asma gravi che richiedono l'uso di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare 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, con una funzione polmonare normale tra gli episodi. Se nel corso del follow-up (in genere entro un mese) non si ottiene 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 come profilassi dell'asma per pazienti di età compresa tra i 2 e i 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio:
Nei pazienti di età compresa tra i 2 e i 5 anni, la broncocostrizione indotta dall'esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente che richiede il trattamento con corticosteroidi per

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

via inalatoria. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente, deve essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

Terapia con montelukast in relazione ad altri trattamenti per l'asma:
Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (*vedere paragrafo 4.4*). Le compresse rivestite con film da 10 mg sono indicate per adulti e adolescenti dai 15 anni in su.

Popolazione pediatrica
Non dare Montelukast AHCL 4 mg compresse masticabili a bambini con meno di 2 anni di età. La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 4 mg non sono state stabilite nei bambini con meno di 2 anni di età.

Per adulti e adolescenti a partire dai 15 anni di età sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg.
Per pazienti pediatrici e adolescenti tra i 6 e i 14 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 5 mg.
Per pazienti pediatrici tra i 2 e i 5 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 4 mg.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Le compresse devono essere masticate prima dell'ingestione.

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

I pazienti devono essere avvisati di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso in cui si verifichi un attacco acuto, deve essere utilizzato un β-agonista per via inalatoria a breve durata d'azione. Nel caso i pazienti abbiano bisogno di più inalazioni di β-agonisti a breve durata d'azione rispetto al solito, devono rivolgersi al medico curante non appena possibile.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

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

Il trattamento con montelukast non modifica la necessità per i pazienti con asma aspirina-sensibile di evitare l'assunzione di aspirina e altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Montelukast AHCL contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tener presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,674 mg per dose.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono Montelukast AHCL sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast AHCL.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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 *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo.* Non si prevede, pertanto, che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (ad es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

I dati disponibili da studi di coorte prospettici e retrospettivi pubblicati con l'uso di montelukast in donne in gravidanza che valutano i principali difetti alla nascita non hanno stabilito un rischio associato al farmaco. Gli studi disponibili hanno limitazioni metodologiche, tra cui piccole dimensioni del campione, in alcuni casi raccolta di dati retrospettiva e gruppi di confronto incoerenti.

Montelukast può essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/metaboliti sono escreti nel latte umano. Montelukast può essere utilizzato dalle madri durante l'allattamento al seno solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

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

Montelukast non ha influenza, o questa è trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

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

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti a partire dai 15 anni di età;
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età, e
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età

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

- granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1.038 pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco erano riportate comunemente (≥1/100; <1/10) negli studi clinici in pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo:

Classificazione per sistemi e organi	**Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in su (due studi di 12 settimane; n=795)**	**Pazienti pediatrici e adolescenti 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)**
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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 trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti, e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Cumulativamente sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non si è modificato neanche in questi pazienti.

Lista tabulata delle Reazioni Avverse

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per Sistemi e Organi e alla terminologia specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

	convulsioni	
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Eosinofilia polmonare	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie renali e urinarie	enuresi nei bambini	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

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

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

‡Questa esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che avevano ricevuto montelukast, è stata riportata anche come Comune nei pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi clinici

§Categoria di frequenza: Raro

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Questi comprendono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi del sovradosaggio

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

Gestione del sovradosaggio:

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonista dei recettori dei leucotrieni.

Codice ATC: RO3DCO3

Meccanismo di azione
I cisteinil leucotrieni (LTC4, LTD4, LTE4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT) rilevati nelle vie respiratorie umane e causano diversi effetti sulle vie respiratorie, che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Montelukast è un composto attivo per via orale che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici, a bassi dosaggi, come 5 mg, montelukast inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD4. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore della somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un β-agonista è risultato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo sanguigno periferico sia negli adulti che nei pazienti pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili delle vie respiratorie (come misurato dell'esame dell'espettorato). Negli adulti e nei pazienti pediatrici dai 2 ai 14 anni di età montelukast, paragonato al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

Efficacia clinica e sicurezza

In studi negli adulti di confronto con placebo, è stato dimostrato che montelukast 10 mg una volta al giorno migliora significativamente il FEV1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 L/min vs 3,3 L/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β-agonisti (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi asmatici diurni e notturni riferito dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per il beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone, rispettivamente del FEV1: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di β-agonisti: --8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di 12 settimane, il beclometasone abbia fornito un maggior effetto terapeutico medio (variazioni percentuali dal basale per il montelukast vs beclometasone, rispettivamente del FEV1: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β-agonisti: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es. il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo in pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

pediatrici dai 2 ai 5 anni di età, montelukast 4 mg una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma in confronto al placebo, indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast, paragonato con il placebo, ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratorie e limitazione dell'attività motoria) e i sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo ha inoltre ridotto l'uso di β-agonisti 'al bisogno' e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. I pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Un effetto terapeutico è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg in mono-somministrazione giornaliera ha ridotto in modo significativo ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) dell'asma rispetto al placebo (1,60 di EE vs 2,34 di EE, rispettivamente), [EE definiti come ≥ 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'uso di β-agonisti, o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazioni per asma]. La percentuale di riduzione del tasso annuale di EE è stata pari al 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio controllato con placebo in pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età che avevano asma intermittente, ma che non avevano l'asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato nel corso di un periodo di 12 mesi, o secondo un regime di mono-somministrazione giornaliera di 4 mg o come una serie di cicli di 12 giorni ciascuno iniziato all'insorgenza di un episodio di sintomi intermittenti. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo nel numero di episodi asmatici culminanti in un attacco asmatico, definite come un episodio asmatico che ha richiesto l'utilizzo di risorse sanitarie come una visita medica ambulatoriale non programmata, visita al pronto soccorso o in ospedale o trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 14 anni, montelukast 5 mg in mono-somministrazione giornaliera, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV1 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 L/min vs 17,8 L/min) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti 'al bisogno' (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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).

nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi, è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo trattato con montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite pre-definito di non inferiorità dal punto di vista clinico. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- Il FEV1 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 dell'aumento della media fra i gruppi è risultata di -0,02 L con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio della percentuale attesa di FEV1 rispetto al basale è risultato pari allo 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e a 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza tra le medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV1 dal basale è risultata pari a -2,2% con un IC 95% di -3,6, 0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo trattato con montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza fra i gruppi delle medie LS della percentuale dei giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7 con un IC 95% di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per via orale, una visita medica non programmata, una visita in reparto d'emergenza o l'ospedalizzazione) è risultata pari al 32,2 nel gruppo trattato con montelukast ed al 25,6 nel gruppo trattato con fluticasone; l'odds ratio (IC d 95%) è stato significativo: pari a 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso sistemico di corticosteroidi (prevalentemente per via orale) durante il periodo di studio è risultata pari al 17,8% nel gruppo trattato con montelukast ed al 10,5% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza delle medie LS tra i gruppi è risultata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio BIE (riduzione massima del FEV1 del 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutto il periodo dello studio di 12 settimane. La riduzione della BIE è stata inoltre dimostrata in uno studio a breve termine in pazienti pediatrici di 6-14 anni di età (riduzione massima del FEV1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV1 ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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 è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della mono-somministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima nell'adulto (C_{max}) viene raggiunto tre ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza e efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove la compressa rivestita con film da 10 mg veniva somministrata indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

Per la compressa masticabile da 5 mg, la C_{max} nell'adulto è stata raggiunta due ore dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è pari al 73% e diminuisce al 63% con un pasto standard.

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici dai 2 ai-5 anni di età a digiuno, la C_{max} è stata raggiunta 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

Distribuzione:

più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media di 8-11 litri. Studi sui ratti 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 dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio, negli adulti e

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

nei bambini.

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

Eliminazione:

negli adulti sani, 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 5 giorni e <0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente *attraverso* la bile.

Caratteristiche dei pazienti:

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

A 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 al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale, sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità sull'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi su animali, montelukast non

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

ha alterato la fertilità o la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio, è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto agli animali di controllo, ad esposizioni sistemiche >24-volte quella clinica. Nel ratto non sono state osservate anormalità.

E' stato dimostrato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m^2 e 30.000 mg/m^2 in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose massima giornaliera raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421) (SD 200)
Cellulosa microcristallina (PH 112)
Croscarmellosa sodica
Aroma ciliegia (501027 AP0551)
Ferro ossido rosso (E172)
Aspartame (E951)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionate in blister OPA-Al-PVC/Al:
Dimensioni delle confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

A.I.C. n. 041662014 "4 mg compresse masticabili, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662026 "4 mg compresse masticabili, 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662038 "4 mg compresse masticabili, 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662040 "4 mg compresse masticabili, 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662053 "4 mg compresse masticabili, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662065 "4 mg compresse masticabili, 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662077 "4 mg compresse masticabili, 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662089 "4 mg compresse masticabili, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662091 "4 mg compresse masticabili, 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662103 "4 mg compresse masticabili, 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662115 "4 mg compresse masticabili, 140 compresse in

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662127 “4 mg compresse masticabili, 200 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Agosto 2012
Data del rinnovo più recente: 16 Marzo 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast AHCL 5 mg compresse masticabili
Per pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:
Questo medicinale contiene 1,5 mg di aspartame (E951) per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compressa biconvessa, di colore rosa, chiazzata, rotonda, con impresso "M5" su di un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di entità da lieve a moderata, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali i β-agonisti a breve durata d'azione assunti 'al bisogno' forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi inalatori a basso dosaggio per i pazienti di 6-14 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata 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 deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Entro questa fascia di età non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

Raccomandazioni generali:
L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. È necessario avvisare i pazienti di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale, o con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati sui pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di sesso maschile e femminile.

Montelukast come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:
montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione soltanto per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi di asma gravi che richiedono l'uso di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di utilizzare 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, con una funzione polmonare normale tra gli episodi. Se nel corso del follow-up (in genere entro un mese) non si ottiene 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 in relazione ad altri trattamenti per l'asma:
Quando il trattamento con montelukast è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per via inalatoria, montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (*vedere paragrafo 4.4*). Le compresse da 10 mg sono indicate per adulti e adolescenti da 15 anni in su.

Popolazione pediatrica
Non dare Montelukast AHCL 5 mg compresse masticabili a bambini con meno di 6 anni di età. La sicurezza e l'efficacia delle compresse masticabili da 5 mg non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Per pazienti pediatrici e adolescenti tra i 6 e i 14 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 5 mg.
Per pazienti pediatrici tra i 2 e i 5 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 4 mg.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Le compresse devono essere masticate prima dell'ingestione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere avvisati di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso in cui si verifichi un attacco acuto, si deve usare un β-agonista a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso i pazienti abbiano bisogno di più inalazioni di β-agonisti a breve durata d'azione rispetto al solito, devono rivolgersi al medico curante non appena possibile.

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

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

In casi rari, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, incluso montelukast, possono presentare un'eosinofilia sistemica, che si manifesta a volte con le caratteristiche cliniche di una vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi, a volte, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo pazienti per la comparsa di eosinofilia, eruzione cutanea di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere riesaminati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati. Il trattamento con montelukast non modifica la necessità per i pazienti con asma aspirina-sensibile di evitare l'assunzione di aspirina e altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono Montelukast AHCL sono stati segnalati eventi
neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli
eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere
istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si
verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al
proseguimento del trattamento con Montelukast AHCL.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

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

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede, pertanto, che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (ad es. paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

I dati disponibili da studi di coorte prospettici e retrospettivi pubblicati con l'uso di montelukast in donne in gravidanza che valutano i principali difetti alla nascita non hanno stabilito un rischio associato al farmaco. Gli studi disponibili hanno limitazioni metodologiche, tra cui piccole dimensioni del campione, in alcuni casi raccolta di dati retrospettiva e gruppi di confronto incoerenti.
Montelukast può essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast/metaboliti sono escreti nel latte umano. Montelukast può essere utilizzato dalle madri durante l'allattamento al seno solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Montelukast non ha influenza, o questa è trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 adulti e adolescenti a partire dai 15 anni di età;
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 14 anni

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco erano riportate comunemente (≥1/100; <1/10) negli studi clinici in pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo:

Classificazione per sistemi e organi	**Pazienti adulti e adolescenti dai 15 anni di età in su (due studi di 12 settimane; n=795)**	Pazienti pediatrici **e adolescenti da 6 a 14 anni di età (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)**	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti, e fino a 12 mesi su pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età, il profilo di sicurezza non si è modificato.

<u>Lista tabulata delle Reazioni Avverse</u>
Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per Sistemi e Organi e alla terminologia

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

specifica dell'esperienza avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di studi clinici di rilievo.

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**	**Categoria di frequenza***
Infezioni e infestazioni	infezioni del tratto respiratorio superiore†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
	trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	alterazioni dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprendente irritabilità, irrequietezza, tremore§)	Non comune
	alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), sintomi ossessivo-compulsivi, disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Eosinofilia polmonare	Molto raro
Patologie gastrointestinali	diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea‡	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie renali e urinari	Enuresi nei bambini	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere,	Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

sede di somministrazione	edema	

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

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

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

§Categoria di frequenza: Raro

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

4.9 Sovradosaggio

In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio.

Sintomi del sovradosaggio

Le esperienze avverse osservate più di frequente erano coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Gestione del sovradosaggio:
Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio con montelukast.
Non è noto se montelukast sia dializzabile tramite dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Categoria farmacoterapeutica: Antagonista dei recettori dei leucotrieni

Codice ATC: RO3D CO3

Meccanismo di azione
I cisteinil-leucotrieni (LTC4, LTD4, LTE4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, incluse le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) rilevati nelle vie respiratorie umane e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici
Montelukast è un composto attivo per via orale che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD4. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore della 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 che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia negli adulti che nei pazienti pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili delle vie respiratorie (come misurato dall'esame dell'espettorato) e nel circolo periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

Efficacia clinica e sicurezza
In studi negli adulti di confronto con placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 L/min vs 3,3 L/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di β-agonisti (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi asmatici diurni e notturni riferiti dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi negli adulti è stato dimostrato che il montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per il beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone, rispettivamente del FEV1: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di β-agonisti: -8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di 12 settimane, il beclometasone ha fornito un maggiore effetto terapeutico medio (variazioni percentuali dal basale per il montelukast vs beclometasone, rispettivamente del FEV1: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di β-agonisti: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es. il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 14 anni, montelukast 5 mg in mono-somministrazione giornaliera, rispetto al placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni dal basale del FEV1 8,71% vs 4,16%; variazioni dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 L/min vs 17,8 L/min) ed ha ridotto l'uso dei β-agonisti assunti 'al bisogno' (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi, è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo trattato con montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza tra i gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma entro il limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico. Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

- Il FEV1 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 dell'aumento della media LS di FEV1 fra i gruppi è risultata di -0,02 L con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio della percentuale attesa di FEV1 rispetto al basale è risultato pari allo 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e a 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza tra le medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV1 dal basale è risultata pari a -2,2% con un IC 95% di -3,6, 0,7.
- La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo trattato con montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza fra i gruppi delle medie LS della percentuale dei giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7 con un IC di 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per via orale, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza o un'ospedalizzazione) è risultata pari al 32,2 nel gruppo trattato con montelukast ed al 25,6 nel gruppo trattato con fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stato significativo: pari a 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso (prevalentemente per via orale) sistemico di corticosteroidi nel corso dello studio è risultata pari al 17,8% nel gruppo trattato con montelukast ed al 10,5% nel gruppo trattato con fluticasone. La differenza fra i gruppi delle medie LS è risultata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV1 del 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero entro il 5% del FEV1 al basale del 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutto il periodo dello studio di 12 settimane. La riduzione della BIE è stata inoltre dimostrata in uno studio a breve termine in pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV1 del 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero entro il 5% del FEV1 al basale del

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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).

17,76 min vs 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo posologico della mono-somministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:
montelukast è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) nell'adulto viene raggiunto tre ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove la compressa rivestita con film da 10 mg è stata somministrata indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Distribuzione:
più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 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 dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio, negli adulti e nei bambini.

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

Studi *in vitro* che hanno utilizzato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, montelukast non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

Eliminazione:
Negli adulti sani, 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 5 giorni e <0,2% è stata rilevata nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente *attraverso* la bile.

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

A 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 al dosaggio raccomandato di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale, sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi su animali, montelukast non ha alterato la fertilità o la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio, è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto agli animali di controllo, ad un'esposizioni sistemica >24-volte l'esposizione clinica. Nel ratto non sono state osservate anormalità.
E' stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte materno degli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m^2 e 30.000 mg/m^2 in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana giornaliera raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

oncogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421) (SD 200)
Cellulosa microcristallina (PH 112)
Croscarmellosa sodica
Aroma di ciliegia (501027 AP0551)
Ferro ossido rosso (E172)
Aspartame (E951)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionate in blister OPA-Al-PVC/Al:
Dimensioni delle confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 e 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimentoe la manipolazione

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

A.I.C. n. 041662139 "5 mg compresse masticabili, 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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

A.I.C. n. 041662141 “5 mg compresse masticabili, 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662154 “5 mg compresse masticabili, 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662166 “5 mg compresse masticabili, 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662178 “5 mg compresse masticabili, 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662180 “5 mg compresse masticabili, 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662192 “5 mg compresse masticabili, 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662204 “5 mg compresse masticabili, 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662216 “5 mg compresse masticabili, 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662228 “5 mg compresse masticabili, 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662230 “5 mg compresse masticabili, 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662242 “5 mg compresse masticabili, 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662255 “5 mg compresse masticabili, 140 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
A.I.C. n. 041662267 “5 mg compresse masticabili, 200 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Agosto 2012
Data del rinnovo più recente: 16 Marzo 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 13/07/2021
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