

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Gedeon Richter 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10,4 mg di montelukast sodico, equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Una compressa di Montelukast Gedeon Richter 10 mg contiene lattosio monoidrato 89,3 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa di colore giallo, forma circolare, biconvessa con la scritta R15 impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Montelukast Gedeon Richter può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti in cui Montelukast Gedeon Richter è indicato per l'asma.

Montelukast Gedeon Richter 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 gli adulti e gli adolescenti dai 15 anni di età in su con asma, o con asma e rinite allergica stagionale concomitante, è una compressa da 10 mg al giorno, assunta alla sera.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Montelukast può essere assunto con o senza cibo.

Avvisare il paziente di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

Montelukast non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Terapia con montelukast in relazione ad altri trattamenti per l'asma.

Montelukast può essere aggiunto al regime terapeutico in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria: Montelukast può essere usato come terapia aggiuntiva laddove i corticosteroidi per via inalatoria più i beta-agonisti ad azione rapida da usare "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato. Montelukast non è una terapia per sostituire bruscamente i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata per gli adolescenti a partire da 15 anni di età che soffrono di asma, oppure di asma e di rinite allergica stagionale concomitante, è una compressa da 10 mg al giorno, da assumere alla sera. Montelukast Gedeon Richter non è raccomandato nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni di età.

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Montelukast non deve essere usato per sostituire bruscamente la terapia corticosteroidica per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analogo a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene non sia stato stabilito un nesso causale con l'antagonismo recettoriale dei leucotrieni, i

medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

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

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, intolleranza al lattosio o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme d'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 avuto effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti farmaci: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, si deve 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. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosigitazione 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 farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 sia del 2C9), gemfibrozil ha aumentato di 4,4 volte l'esposizione sistemica di montelukast. Non si richiedono abitualmente aggiustamenti del dosaggio di montelukast con la somministrazione concomitante di gemfibrozil o di altri potenti inibitori del CYP 2C8, tuttavia il medico deve essere al corrente del potenziale aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non si prevedono interazioni farmacologiche importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (per es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast e itraconazolo, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha portato ad aumenti significativi dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrionofetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale tra montelukast sodico e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale. Montelukast Gedeon Richter può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

Gli studi nei ratti hanno mostrato che montelukast è escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast sia escreto nel latte materno durante l'allattamento.

Montelukast Gedeon Richter può essere usato nelle donne che allattano solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si prevede che montelukast interferisca con la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età ≥ 15 anni.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni di età.

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente ($\geq 1/100$, $<1/10$) 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 da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici Da 6 a 14 anni (due studi di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea
Patologie gastrointestinali	dolore addominale	

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

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse segnalate con l'uso commerciale del farmaco sono elencate di seguito, in base alla Classificazione per sistemi e organi e al Termine di esperienza avversa specifico. Le categorie di frequenza sono state stimate in base agli studi clinici pertinenti

La seguente terminologia è stata utilizzata per classificare l'insorgenza di effetti indesiderati: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Molto comune: infezione delle vie respiratorie superiori*

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: aumentata tendenza al sanguinamento

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi

Molto raro: infiltrazione epatica eosinofila

Disturbi psichiatrici:

Non comune: alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo od ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusa irritabilità, irrequietezza, tremore^s)

Raro: disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria

Molto raro: allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (suicidabilità)

Patologie del sistema nervoso

Non comune: capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni

Patologie cardiache

Raro: palpitazioni

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: epistassi

Molto raro: sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea**, nausea**, vomito**

Non comune: bocca secca, dispepsia

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite (compresa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico da pattern misto),

Comune: elevati livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash**

Non comune: ecchimosi, orticaria, prurito

Raro: angioedema

Molto raro: eritema nodoso, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: piresia**

Non comune: astenia/affaticamento, malessere, edema.

* Questa esperienza avversa, segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata inoltre segnalata come molto comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.

** Questa esperienza avversa, segnalata come comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata inoltre riportata come comune nei pazienti che hanno 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing e in studi clinici con montelukast. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1.000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I referti clinici e di laboratorio osservati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Trattamento

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato ai pazienti 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.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per patologie ostruttive delle vie aeree, antagonisti dei recettori leucotrienici, codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule compresi mastcellule e eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT₁) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le miocellule lisce ed i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili ed alcune cellule staminali della serie mieloide). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare ed il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla

mucosa nasale a seguito dell'esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associate con i sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree ed i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il 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 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un beta-agonista è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora 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 beta-agonisti (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

In studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone, rispettivamente del FEV₁: 5,43% vs 1,04%; e dell'uso di beta-agonisti: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV₁: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di beta-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 circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni, montelukast, 5 mg una volta al giorno, rispetto al placebo ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni percentuali dal basale del FEV₁ :8,71% vs 4,16% ; variazioni percentuali dal basale del PEFR antimeridiano 27,9 l/min vs 17.8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di beta-agonisti (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV₁ : 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

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}), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Distribuzione

Più del 99% di montelukast è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose, le concentrazioni di sostanza radio marcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto sia nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Inoltre, il CYP 3A4 e 2C9 possono avere un ruolo secondario, sebbene l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non abbia alterato le variabili farmacocinetiche di montelukast nei soggetti sani che hanno ricevuto 10 mg di montelukast ogni giorno. Sulla base dei risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti nell'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 stato rilevato all'esame delle feci, effettuato per cinque giorni, e meno dello 0,2% è stato rilevato 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 lieve-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 insufficienza epatica severa (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) 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 tossicologia sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici di SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi su animali montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno negli animali.

In topi ed in ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000

volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato visto che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) 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

Elementi interni della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Opadry giallo 20B32427 composto da:

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionate in blister di OPA-Al/PVC/Al.
Confezioni da: 20, 28, 30, 50, 98, 100 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21
Ungheria

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

AIC n. 040460127 - "10 mg Compresse rivestite con film" 20 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 040460139 - "10 mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 040460141 - "10 mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 040460154 - "10 mg Compresse rivestite con film" 50 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 040460166 - "10 mg Compresse rivestite con film" 98 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 040460178 - "10 mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse
in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<{GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Gedeon Richter 5 mg compresse masticabili

Montelukast Gedeon Richter 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresa masticabile da 5 mg:

Una compressa masticabile contiene 5,20 mg di montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast.

Eccipiente(i) con effetti noti: 1,5 mg di aspartame per compressa masticabile.

Compresa masticabile da 4 mg:

Una compressa masticabile contiene 4,16 mg di montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.

Eccipiente(i) con effetti noti: 1,2 mg di aspartame per compressa masticabile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa masticabile.

Compresa masticabile da 5 mg:

Compresa masticabile color crema, biconvessa, rotonda, con impresso R14 su un lato.

Compresa masticabile da 4 mg:

Compresa masticabile color crema, lenticolare, biconvessa, con impresso R13 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Gedeon Richter 5 mg compresse masticabili è indicato nei bambini di 6-14 anni di età.

Montelukast Gedeon Richter 4 mg compresse masticabili è indicato nei pazienti pediatrici di 2-5 anni di età.

Montelukast Gedeon Richter è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva, in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via

inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Gedeon Richter può anche essere un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria, per i pazienti con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Gedeon Richter 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

Popolazione pediatrica

Compresse masticabili da 5 mg:

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Compresse masticabili da 4 mg:

Il dosaggio per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Entro questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Bambini al di sotto di 2 anni:

La formulazione Montelukast Gedeon Richter 4 mg compressa masticabile non è raccomandata al di sotto dei 2 anni di età.

Raccomandazioni generali:

L'effetto terapeutico di Montelukast Gedeon Richter sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Avvisare il paziente di continuare ad assumere Montelukast Gedeon Richter 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 lieve-moderata della funzionalità epatica. Non ci sono dati sui pazienti con compromissione epatica grave. Il dosaggio è lo stesso per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast Gedeon Richter come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria, per l'asma lieve persistente:

L'uso di montelukast non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come un'opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria, per i bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi seri di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.1). Vengono definiti come asma lieve persistente i sintomi asmatici che si verificano più di una volta alla settimana ma meno di una volta al giorno e i sintomi notturni per più di due volte al mese ma meno di una volta alla settimana. La funzione polmonare fra gli episodi è normale. Se nel corso del follow-up (normalmente entro un mese) non viene ottenuto un controllo soddisfacente dell'asma, deve essere presa in considerazione la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale dell'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

Montelukast Gedeon Richter come profilassi per l'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, nei quali la componente predominante è la broncoostrizione indotta dall'esercizio.

In pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, la broncoostrizione indotta dall'esercizio può essere la manifestazione predominante di asma persistente per la quale è necessario il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. I pazienti devono essere valutati dopo 2-4 settimane di trattamento con montelukast. Se non viene raggiunta una risposta soddisfacente, deve essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

Terapia con Montelukast Gedeon Richter in relazione ad altri trattamenti per l'asma.

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

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

Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per i pazienti pediatrici tra i 6 e 14 anni di età.

È disponibile granulato da 4 mg per i pazienti pediatrici tra i 6 mesi e i 5 anni di età.

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato ai bambini sotto la supervisione di un adulto.

Se assunto in corrispondenza di un pasto, Montelukast Gedeon Richter deve essere assunto o 1 ora prima o 2 ore dopo di esso.

Per i bambini che hanno difficoltà ad assumere una compressa masticabile, è disponibile una formulazione in granulato. La formulazione Montelukast Gedeon Richter non è raccomandata al di sotto di 2 anni di età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

Compresse masticabili da 5 mg:

Montelukast Gedeon Richter 5 mg compressa masticabile contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può nuocere a soggetti che soffrono di fenilchetonuria. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,842 mg di fenilalanina per ogni dose.

Compresse masticabili da 4 mg:

Montelukast Gedeon Richter 4 mg compressa masticabile contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tenere presente che ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,674 mg di fenilalanina per ogni dose.

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 avuto effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: teofillina, prednisone, prednisolone, contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1), terfenadina, digossina e warfarin.

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita approssimativamente del 40% nei soggetti in cui veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, si deve 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 dimostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia 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 (es. paclitaxel, rosigitazione 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 farmacologica con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 sia del 2C9), gemfibrozil ha aumentato di 4,4 volte l'esposizione sistemica di montelukast. Non si richiedono abitualmente aggiustamenti del dosaggio di montelukast con la somministrazione concomitante di gemfibrozil o di altri potenti inibitori del CYP 2C8, tuttavia il medico deve essere al corrente del potenziale aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, non si prevedono interazioni farmacologiche importanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (per es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast e itraconazolo, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha portato ad aumenti significativi dell'esposizione sistemica di montelukast

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embriofetale.

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast sodico e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast Gedeon Richter può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

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

Montelukast Gedeon Richter può essere usato nelle donne che allattano solo se viene considerato chiaramente essenziale.

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

Non si prevede che montelukast interferisca con la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.9 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 da 15 anni di età in su
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni, e
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni.

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 da 6 mesi a 5 anni di età

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $<1/10$) negli studi clinici in pazienti trattati con montelukast e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo:

Classificazioni e per sistemi e organi	Pazienti adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie	dolore		dolore

gastrointestinali	addominale		addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete

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

Cumulativamente sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 2 e 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 si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse segnalate con l'uso commerciale del farmaco sono elencate di seguito, in base alla Classificazione per sistemi e organi e al Termine di esperienza avversa specifico. Le categorie di frequenza sono state stimate in base agli studi clinici pertinenti.

Classificazione per sistemi e organi	Termine di esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, , ansia, , agitazione comprendente comportamento aggressivo od ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, tremore [§])	Non comune
	disturbi dell'attenzione, compromissione della	Raro

	memoria	
	allucinazioni, disorientamento, ideazione e comportamenti suicidari (suicidabilità)	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
Patologie gastrointestinali	diarrea [†] , nausea [†] , vomito [†]	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	epatite (compresa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico da pattern misto),	Molto raro
	Elevati livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash [†]	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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia [†]	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

*Categoria di frequenza: definita per ciascun Termine di esperienza avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Molto raro ($<1/10.000$).

†Quest'esperienza avversa, segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata come Molto comune anche nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici.

‡Quest'esperienza avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata come Comune anche nei pazienti che hanno 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai 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. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci per patologie ostruttive delle vie aeree. Antagonisti dei recettori leucotrienici, codice ATC: R03D C03

Meccanismo d'azione

I cistenil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, compresi mastcellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT), rilevati nell'uomo nelle vie respiratorie, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁.

Efficacia clinica e sicurezza

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 dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

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

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni, 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 respiratoria e

limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast paragonato con il placebo, ha anche ridotto l'uso di β -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo, in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni con asma lieve e riacutizzazioni periodiche, montelukast 4 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in misura significativa ($p \leq 0,001$) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) rispetto al placebo (1,60 EE vs. 2,34 EE, rispettivamente). [EE vengono 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 di EE annuali è stata di 31,9%, con un IC 95% di 16,9, 44,1.

In uno studio controllato con placebo, in pazienti pediatriche da 6 mesi a 5 anni con asma intermittente, ma non asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato nell'arco di 12 mesi, come regime di 4 mg una volta al giorno, o come serie di cicli di 12 giorni, ciascuno iniziato dopo l'esordio di un episodio di sintomi intermittenti. Non è stata osservata alcuna differenza significativa fra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o placebo, in termini del numero di episodi asmatici culminanti in un attacco di asma, definito come episodio asmatico che ha richiesto l'utilizzo di risorse sanitarie - quali una visita non programmata allo studio del medico, al pronto soccorso, in ospedale, oppure il trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazioni dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni dal basale dell'AM 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 pediatriche dai 6 ai 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), ossia l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast, e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9), ma all'interno del limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico. Sia montelukast sia 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 montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l con un IC del 95% di -0,06, 0,02. L'aumento della percentuale attesa per il FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast e del 2,7% nel gruppo fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -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 montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7 con un IC del 95% pari a 0,9, 4,5.
- La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stato significativo: 1,38 (1,04, 1,84).
- La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁: 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 tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (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 l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) nell'adulto viene raggiunto 3

ore (T_{max}) dopo la somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto *standard*. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno la C_{max} viene raggiunta in 2 ore. La C_{max} media è maggiore del 66% mentre la C_{min} è più bassa 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 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, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto sia nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Inoltre, il CYP 3A4 e 2C9 possono avere un ruolo secondario, sebbene l'itraconazolo, un inibitore del CYP 3A4, non abbia alterato le variabili farmacocinetiche di montelukast nei soggetti sani che hanno ricevuto 10 mg di montelukast ogni giorno. Sulla base dei risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione

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

Caratteristiche nei pazienti

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o in quelli con insufficienza epatica lieve-moderata. Non sono stati condotti

studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente 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 insufficienza epatica grave (punteggio di Child- Pugh >9).

A dosaggi elevati di montelukast (20-60 volte la dose raccomandata nell'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato 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 SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosaggi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anomalie. È stato dimostrato che 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 fino a 5.000 mg/kg, la dose massima testata (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato visto che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) 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

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Ossido di ferro giallo (E172)
Croscarmellosa sodica
Aroma di ciliegia in polvere (maltodestrina, amido modificato)
Aspartame (E951)
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Compresse masticabili da 5 mg:

Confezionate in blister di OPA-Al-PVC/Al. Formati di vendita: 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Compresse masticabili da 4 mg:

Confezionate in blister di OPA-Al-PVC/Al. Formati di vendita: 20, 28, 30, 50 e 98 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21
Ungheria

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

AIC. n.: 040460014 - "4 mg compresse masticabili" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC. n.: 040460026 - "4 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL

AIC. n.: 040460038 - "4 mg compresse masticabili" 30 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL

AIC. n.: 040460040 - "4 mg compresse masticabili" 50 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL

AIC. n.: 040460115 - "4 mg compresse masticabili" 98 compresse in blister
OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco