

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Montelukast Aurobindo 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente con effetti noti:

Lattosio monoidrato 88,62 mg per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore beige, di forma quadrata, arrotondata, con impresso 'X' su un lato e '54' sull'altro lato. Le compresse sono di 8,1 mm di diametro.

### 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 lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. In quei pazienti asmatici per i quali è indicato Montelukast per l'asma, questo può fornire anche un sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

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 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. I pazienti devono essere avvisati 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 della dose in anziani o pazienti con insufficienza renale o con compromissione da lieve a moderata della funzione epatica. Non ci sono dati su pazienti con compromissione epatica grave. La dose è la stessa 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

Il trattamento con Montelukast può essere usato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per via inalatoria più gli agonisti beta-adrenergici ad azione rapida da usare "al bisogno" forniscono un controllo

clinico inadeguato. Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

Non somministrare Montelukast 10 mg compresse rivestite con film a bambini di età inferiore ai 15 anni. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast 10 mg compresse rivestite con film a bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite.

Per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età sono disponibili delle compresse masticabili da 4 mg.

Per pazienti pediatrici dai 6 ai 14 anni di età sono disponibili delle compresse masticabili da 5 mg.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

I pazienti devono essere avvisati 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 beta-adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria.

*I pazienti devono rivolgersi al medico curante non appena possibile, se hanno bisogno di più inalazioni di agonista beta-adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito.*

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 presenta 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 stata stabilita una relazione causale con gli antagonisti recettoriali 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 riconsiderati e i loro regimi di trattamento valutati.

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono Montelukast Aurobindo 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 Aurobindo.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazione 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, la dose clinica raccomandata 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. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 si deve usare cautela, specie nei bambini, qualora

si somministrano 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 rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali 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 medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

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

Montelukast può essere usato in gravidanza solo 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 vengano escreti nel latte delle donne.

Montelukast può essere usato 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 altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni soggetti 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 su circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti asmatici di età  $\geq 15$  anni.
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti adulti e adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale, di età  $\geq 15$  anni.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatriche asmatiche dai 6 ai 14 anni.

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

Classificazione per organi e sistemi	Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio 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 12 mesi su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing sono elencate in base alla classificazione per organi e sistemi e alle reazioni avverse specifiche, nella seguente tabella. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base di rilevanti studi clinici.

Classificazione per organi e sistemi	Reazioni avverse	Frequenza categoria*
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto respiratorio superiore <sup>†</sup>	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 epatica	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, tremore <sup>§</sup> )	Non comune
	disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, tic	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensiero e comportamento suicidi (tendenza al suicidio), sintomi ossessivo-compulsivi, disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Eosinofilia polmonare	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>‡</sup> , nausea <sup>‡</sup> , vomito <sup>‡</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>‡</sup>	Comune
	Contusione, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 <sup>‡</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Frequenza categoria: Definita per ogni reazione avversa dall'incidenza riportata nel data base degli studi clinici: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ).		
<sup>†</sup> Questa reazione avversa, segnalata come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata anche come Molto comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo durante gli studi clinici.		
<sup>‡</sup> Questa reazione avversa, segnalata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata segnalata anche come Comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo durante gli studi clinici.		
<sup>§</sup> Frequenza categoria: 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 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 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.

### **Sintomi 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 del sovradosaggio**

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Antagonisti dei recettori leucotrienici

Codice ATC: R03D C03

#### Meccanismo d'azione

I cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule comprese mastcellule ed eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le miocellule lisce ed i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule pro-infiammatorie (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 della 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.

#### Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. 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 che tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti che 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In studi sull'adulto confrontati con placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV<sub>1</sub> 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 agonisti beta-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 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 FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti beta-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 FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti beta-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 FEV<sub>1</sub> 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 e adolescenti 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). 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 fra 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 FEV<sub>1</sub>: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti beta-adrenergici (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 FEV<sub>1</sub> 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>: 8,55% vs -1,74% e riduzione dell'uso totale di agonisti beta-adrenergici rispetto al basale: -27,78% vs 2,09%).

## 5.2 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<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto in 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. La biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> nell'adulto viene raggiunta dopo 2 ore la 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 steady-state 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 steady-state sia nell'adulto che nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Anche CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, benché l'itraconazolo, un inibitore di CYP 3A4 non abbia dimostrato di modificare le variabili farmacologiche di montelukast nei soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast al giorno. Sulla base dei risultati ottenuti *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

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, collezionate 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 dei pazienti

Non è necessario nessun aggiustamento della dose in anziani o 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 aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica severa (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate 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 alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

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

Negli studi di tossicologia sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche 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 dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nelle scimmie 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 e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica.

In studi su animali, montelukast non ha alterato la fertilità e capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati è stata osservata nello studio sulla fertilità su femmine di ratto a 200 mg / kg / die (> 69 volte l'esposizione clinica sistemica). 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 la dose clinica. 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/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> 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 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

### *Nucleo:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropil cellulosa (E 463)  
Magnesio stearato

### *Rivestimento:*

Idrossipropil cellulosa (E 463)  
Ipromellosa 6cP (E464)  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Cera carnauba (E903)  
Ferro ossido rosso (E 172)

## 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3. Periodo di validità

2 anni.  
Stabilità in uso per la confezione in flacone HDPE: 30 giorni

## 6.4. Particolari precauzioni 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

### Blister in Poliammide/Alluminio/PVC-Alluminio:

Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 e 200 compresse.

### Flaconi in HDPE con un tappo in polipropilene contenenti gel di silice come essiccante:

Confezioni: 30 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
via San Giuseppe, 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

040851014 - "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851026 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851038 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851040 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851053 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL



040851065 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851077 - "10 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851089 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851091 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851103 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851115 - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851127 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851139 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851141 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851154 - "10 mg compresse rivestite con film" 140 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851166 - "10 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL  
040851178 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 03/09/2012

Data del rinnovo più recente: 31/03/2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**