RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE del PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 5 mg di montelukast.
Eccipienti con effetti noti: Aspartame (E 951) 1,5 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compresse di colore rosa, chiazzate, rotonde (diametro 9,5 mm), biconvesse, non rivestite, con 'X' inciso su di un lato e '53' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Aurobindo Pharma Italia è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali beta-agonisti ad azione immediata al bisogno forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a bassa dose per i pazienti con asma persistente lieve che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast Aurobindo Pharma Italia è indicato anche nella profilassi dell'asma nei pazienti nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>
La dose raccomandata per pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età è una compressa masticabile da 5 mg da prendere una volta al giorno la sera. Se assunto in concomitanza al cibo, Montelukast Aurobindo Pharma Italia deve essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo. Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età.

Raccomandazioni generali:
L'effetto terapeutico di Montelukast sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Ai pazienti deve essere consigliato di continuare ad assumere Montelukast Aurobindo Pharma Italia anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

Non è necessaria una correzione del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non si hanno dati per pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Montelukast Aurobindo Pharma Italia come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi da inalazione a basso dosaggio per l'asma lieve persistente:
Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi per via inalatoria a basso dosaggio nei bambini con asma lieve, persistente, deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il *follow-up* (di solito entro un mese), bisogna valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema a gradino per la terapia asmatica. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

Terapia con Montelukast Aurobindo Pharma Italia in relazione ad altri trattamenti per l'asma:
Quando il trattamento con Montelukast Aurobindo Pharma Italia è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per inalazione, Montelukast Aurobindo Pharma Italia non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per inalazione (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica
Non somministrare montelukast 5 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia di montelukast 5 mg compresse masticabili in bambini con meno di 6 anni non sono state stabilite.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni di età.
È disponibile un granulato da 4 mg per pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni di età.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Le compresse devono essere masticate prima della deglutizione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere informati di non usare mai il montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un beta-agonista ad azione immediata da inalazione. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino più inalazioni di beta-agonisti ad azione immediata del solito.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi orali o da inalazione.

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi orali possono essere ridotti quando si assume contemporaneamente il montelukast.

In rari casi, i pazienti sottoposti a terapia con agenti anti-asma fra cui il montelukast possono presentare eosinofilia sistemica, accompagnata a volte da caratteristiche cliniche di vasculite coerente con la sindrome di Churg-Strauss, condizione di solito trattata con terapia sistemica con corticosteroidi. Questi casi talvolta sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni non sia stata stabilita, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast 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.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. 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 dose.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione farmacologica, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico 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 nel plasma (AUC) per il montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenobarbital. Poiché il montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, occorre prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando il montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato rappresentativo, utilizzato come test di farmaci metabolizzati in primo luogo da CYP 2C8) hanno dimostrato che il montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che il montelukast alteri in maniera marcata 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
Studi animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere usato durante la gravidanza solo se è da considerarsi strettamente necessario.

Allattamento
Studi in ratti hanno mostrato che il montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se il montelukast/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere usato in madri in allattamento solo se è considerato strettamente necessario.

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 alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Il montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in poi, e
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età.

I seguenti effetti collaterali correlati al farmaco sono stati riportati comunemente (>1/100 fino a <1/10) in studi clinici, in pazienti trattati con il montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

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

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

Tabella delle reazioni avverse
Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse segnalate nell'uso post-marketing, in base alla classificazione per organi e sistemi e alle reazioni avverse specifiche. Le classi di frequenza sono state valutate sulla base degli studi clinici importanti.

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**	**Classe di frequenza***
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori†	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Tendenza aumentata al sanguinamento	Raro
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione epatica eosinofila	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anomali inclusi incubi, insonnia,	Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo oppure ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, tremore[§])	
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, tic	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti 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 gastro-intestinali	Diarrea[‡], nausea[‡], vomito[‡]	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati di transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusa lesione colestatica, epatocellulare e mista)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[‡]	Comune
	Contusioni, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari.	Non comune
Patologie renali e urinarie	Enuresi nei bambini	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Piressia	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

*Classe di frequenza: Definita per ciascuna reazione avversa in base all'incidenza riportata nel database degli studi clinici: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥1/10.000, <1/1.000); Molto raro (<1/10.000).
[†] Questa reazione avversa, riferita come Molto comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita come Molto comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.
[‡] Questa reazione avversa, riferita come Comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita come Comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.
[§] Classe 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi sull'asma cronica, il montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con il montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono segnalazioni in adulti e bambini con una dose pari a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici.

Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte delle segnalazioni di sovradosaggio.

Sintomi del sovradosaggio
Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dei recettori dei leucotrieni
Codice ATC: R03DC03

Meccanismo d'azione
I cisteinil leucotrieni (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sono eicosanoidi infiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici
Il montelukast è un composto oralmente attivo che si lega al recettore $CysLT_1$ con elevata affinità e selettività. Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD_4 a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

Efficacia e sicurezza clinica
In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV1 mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFR) (cambiamento di 24,5 l/min contro 3,3 l/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di -26,1 % contro -4,6 % dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV1: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a +2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV1: 7,9% rispetto a 13,3%; uso del beta-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV1 di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato, rispetto al placebo, in modo significativo la funzione respiratoria (FEV1: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEFR: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso al bisogno del beta-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valore di base).

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD – *Rescue-free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di giorni liberi da asma è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di giorni liberi da asma, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*least square*, LS) è stato statisticamente significativo (2,8 % con un 95 % IC di – 4,7; - 0,9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore. Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

- 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. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 l con un 95% IC di -0,06; 0,02. L'incremento medio dal valori di base in % prevista di FEV1 è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con il montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della % prevista di FEV1 è stata di -2,2% con un 95% IC di -3,6; -0,7.
- La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-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 i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9;4,5.
- La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con rapporto di probabilità (IC 95%) significativo uguale a 1,38 (1,04;1,84).
- La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7,3 con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV1: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV1: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV1: 18,27% rispetto 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV1: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV1: cambiamento dal valore di base 8,55 % rispetto a – 1,74 % e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base – 27,78 % vs. 2,09 %).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) è raggiunto dopo 3 ore (T_{max}) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

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

Distribuzione
Più del 99% del montelukast è legato alle proteine del plasma. In condizioni di *steady-state* il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attorno alla barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione
Il montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti del montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di *steady-state* sia negli adulti che nei bambini.

Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Anche CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, benché l'itraconazolo, un inibitore di CYP 3A4 non abbia dimostrato di modificare le variabili farmaceutiche di montelukast nei soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast al giorno. Sulla base dei risultati ottenuti *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni nel plasma terapeutico del montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico del montelukast è minimo.

Eliminazione
La clearance plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci per 5 giorni e < 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti
Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose adulta raccomandata), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità animale, sono state osservate minori alterazioni, di natura transitoria, di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi del siero. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica).

In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate anormalità nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si sono verificate morti a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m^2 e 30000 mg/m^2 in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg).

È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Il montelukast non è stato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nelle specie rodenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina,
Idrossipropilcellulosa 2% (6-10 mpaS),
Croscarmellosa sodica,
Ossido di ferro rosso (E 172),
Aspartame (E 951),
Aroma artificiale di ciliegia (ingredienti aromatizzanti e amido alimentare modificato)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Periodo di validità in uso per la confezione in flacone in HDPE [500 compresse]: 12 mesi.

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

Montelukast Aurobindo Pharma Italia compresse masticabili è disponibile in confezioni in blister in PVC/Poliammide/Foglio di alluminio/PVC e in flacone in HDPE con chiusura in polipropilene contenente gel di silice come essiccante.

Presentazioni
Confezione in blister in PVC/Poliammide/Alluminio/PVC/Alluminio: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 e 200 compresse masticabili.
Confezione in flacone in HDPE: 30, 90 e 500 compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medicinale non utilizzato o materiali di scarto 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) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040974204 - "5 mg compresse masticabili" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974216 - "5 mg compresse masticabili" 10 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974228 - "5 mg compresse masticabili" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974230 - "5 mg compresse masticabili" 20 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974242 - "5 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974255 - "5 mg compresse masticabili" 30 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974267 - "5 mg compresse masticabili" 49 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974279 - "5 mg compresse masticabili" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974281 - "5 mg compresse masticabili" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974293 - "5 mg compresse masticabili" 60 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974305 - "5 mg compresse masticabili" 84 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974317 - "5 mg compresse masticabili" 90 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974329 - "5 mg compresse masticabili" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974331 - "5 mg compresse masticabili" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974343 - "5 mg compresse masticabili" 140 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974356 - "5 mg compresse masticabili" 200 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974368 - "5 mg compresse masticabili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 040974370 - "5 mg compresse masticabili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 040974382 - "5 mg compresse masticabili" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/09/2012
Data del rinnovo più recente: 20/02/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE del PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Aurobindo Pharma Italia 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa masticabile contiene montelukast sodico, equivalente a 4 mg di montelukast.
Eccipienti con effetti noti: Aspartame (E 951) 1,2 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

Compresse di colore rosa, chiazzate, ovali, biconvesse, non rivestite, con 'X' inciso su di un lato e '52' sull'altro. La dimensione è 11,0 mm x 8,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei bambini da 2 a 5 anni di età con asma persistente da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali eventuali beta-agonisti ad azione immediata "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast può essere anche un trattamento alternativo ai corticosteroidi da inalazione a bassa dose per i bambini da 2 a 5 anni di età con asma persistente, lieve, che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast è indicato anche nella profilassi dell'asma per i bambini da 2 anni in su nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Questo medicinale deve essere somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. La dose raccomandata per pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età è una compressa masticabile da 4 mg da prendere una volta al giorno la sera. Se assunto in concomitanza al cibo, Montelukast deve essere preso 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di cibo. Non sono necessarie correzioni di dosaggio in questa fascia di età. La formulazione di Montelukast 4 mg compresse masticabili non è raccomandata sotto i 2 anni di età.

Raccomandazioni generali
L'effetto terapeutico di Montelukast sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. I pazienti devono essere avvisati di continuare ad assumere Montelukast anche se la loro asma è sotto controllo, così come nei periodi in cui l'asma peggiora.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è necessaria una correzione del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale, o disfunzione epatica lieve o moderata. Non ci sono dati su pazienti con disfunzione epatica grave. La posologia è uguale per pazienti maschi e femmine.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi da inalazione a basso dosaggio per l'asma lieve persistente:
Montelukast non è raccomandato come monoterapia nei pazienti con asma persistente moderata. L'uso di montelukast come opzione di trattamento alternativo ai corticosteroidi a basso dosaggio nei bambini con asma lieve persistente deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno precedenti recenti di attacchi di asma gravi che hanno richiesto l'uso di un corticosteroide per via orale e che hanno mostrato di non essere capaci di usare i corticosteroidi da inalazione (vedere paragrafo 4.1). Asma lieve persistente è definita come sintomi di asma che si presentano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno, sintomi notturni più di due volte al mese ma meno di una volta a settimana, funzione polmonare normale tra gli episodi. Se non si ottiene un controllo soddisfacente dell'asma con il follow-up (di solito entro un mese), occorre valutare la necessità di una terapia antinfiammatoria aggiuntiva o diversa basata sul sistema a gradino per la terapia asmatica. I pazienti devono essere visitati periodicamente per il controllo dell'asma.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia come profilassi dell'asma in pazienti da 2 a 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico:
Nei pazienti da 2 a 5 anni, la broncocostrizione indotta da esercizio fisico può essere la manifestazione predominante di un'asma persistente che richiede il trattamento con corticosteroidi inalati. Lo stato dei pazienti deve essere valutato dopo 2-4 settimane di trattamento con il montelukast. Se non si ottiene una risposta soddisfacente, occorre prendere in considerazione una terapia aggiuntiva o diversa.

Terapia con Montelukast Aurobindo Pharma Italia in relazione ad altri trattamenti per l'asma:
Quando il trattamento con Montelukast Aurobindo Pharma Italia è usato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi per inalazione, Montelukast Aurobindo Pharma Italia non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per inalazione (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica
Non somministrare montelukast 4 mg compresse masticabili a bambini di età inferiore ai 2 anni. La sicurezza e l'efficacia di montelukast 4 mg compresse masticabili in bambini con meno di 2 anni di età non sono state stabilite.

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

Modo di somministrazione
Uso orale.
Le compresse devono essere masticate prima della deglutizione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere informati di non usare mai il montelukast per via orale per trattare gli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano i loro medicinali di emergenza abituali. Se si manifesta un attacco acuto, si deve usare un beta-agonista da inalazione ad azione immediata. I pazienti devono consultare il medico non appena possibile nel caso in cui necessitino più inalazioni di beta-agonisti *ad azione immediata* del solito.

Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi orali o da inalazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non si hanno dati a dimostrazione del fatto che i corticosteroidi orali possono essere ridotti quando si assume contemporaneamente il 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 analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi talvolta sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Sebbene una relazione causale con l'antagonismo del recettore dei leucotrieni non sia stata stabilita, 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.

In adulti, adolescenti e bambini che assumono montelukast 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.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia 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 dose.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.6 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere somministrato con altre terapie solitamente usate nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. Negli studi di interazione farmacologica, la dose clinica consigliata di montelukast non ha avuto effetti importanti da un punto di vista clinico 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 nel plasma (AUC) per il montelukast è stata ridotta di circa il 40% nei soggetti con co-somministrazione di fenobarbital. Poiché il montelukast è metabolizzato da CYP 3A4, 2C8 e 2C9 bisognerebbe prestare attenzione, soprattutto nei bambini, quando il montelukast è co-somministrato con induttori di CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbital e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il montelukast è un potente inibitore di CYP 2C8. Tuttavia, dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato rappresentativo, utilizzato come test di farmaci metabolizzati in primo luogo da CYP 2C8) hanno dimostrato che il montelukast non inibisce CYP 2C8 *in vivo*. Quindi, non si prevede che il montelukast alteri in maniera marcata 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 farmacologica 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Studi su animali non indicano effetti dannosi in riferimento alla gravidanza o allo sviluppo embrionale/fetale.

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

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere usato durante la gravidanza solo se considerato strettamente necessario.

Allattamento
Studi in ratti hanno mostrato che il montelukast è secreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se il montelukast/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

Montelukast Aurobindo Pharma Italia può essere usato in madri in allattamento solo se è considerato strettamente necessario.

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 alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.9 Effetti indesiderati

Il montelukast è stato valutato negli studi clinici in pazienti con asma persistente come segue:
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4000 pazienti adulti e adolescenti da 15 anni di età in poi
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, e
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età.

Il montelukast è stato valutato negli studi clinici in pazienti con asma intermittente come segue:
- granulato e compresse masticabili da 4 mg in 1038 pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età.

I seguenti effetti collaterali correlati al farmaco sono stati riportati comunemente (>1/100 fino a <1/10) in studi clinici, in pazienti trattati con il montelukast e con incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

Classificazione per organi e sistemi	**Pazienti adulti e adolescenti da 15 anni in su (due studi da 12 settimane; n=795)**	**Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio da 8 settimane; n=201) (due studi da 56 settimane; n=615)**	**Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio da 12 settimane; n=461) (uno studio da 48 settimane; n=278)**
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastro-intestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito			sete

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

di somministrazione			

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

In totale, 502 pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età sono stati trattati con il montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più, e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con il trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non è cambiato neanche in questi pazienti.

Tabella delle reazioni avverse
Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse riferite nell'uso post-marketing, in base alla classificazione per organi e sistemi e alle reazioni avverse specifiche. Le classi di frequenza sono state valutate sulla base degli studi clinici importanti.

Classificazione per organi e sistemi	**Reazioni avverse**	**Classe di frequenza***
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie aeree superiori[†]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Tendenza aumentata al sanguinamento	Raro
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione epatica eosinofila	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anomali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione incluso comportamento aggressivo oppure ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (inclusi irritabilità, irrequietezza, tremore[§])	Non comune
	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, tic	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti 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 gastro-intestinali	Diarrea[‡], nausea[‡], vomito[‡]	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati di transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusa lesione colestatica, epatocellulare e mista)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [‡]	Comune
	Contusioni, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie renali e urinarie	Enuresi nei bambini	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Piressia	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Classe di frequenza: Definita per ciascuna reazione avversa in base all'incidenza riportata nel database		

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

degli studi clinici: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥1/10.000, <1/1.000); Molto raro (<1/10.000).
† Questa reazione avversa, riferita come Molto comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita come Molto comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.
‡ Questa reazione avversa, riferita come Comune nei pazienti trattati con montelukast, è stata riferita come Comune anche nei pazienti trattati con placebo negli studi clinici.
§ Classe 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi sull'asma cronica, il montelukast è stato somministrato a dosi fino a 200 mg/giorno in pazienti adulti per 22 settimane e in studi a breve termine, fino a 900 mg/giorno in pazienti per circa una settimana, senza eventi avversi importanti dal punto di vista clinico.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto con il montelukast in fase post-marketing e in studi clinici. Questi includono segnalazioni in adulti e bambini con una dose pari a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I dati clinici e di laboratorio osservati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e in pazienti pediatrici. Non ci sono stati eventi avversi nella maggior parte delle segnalazioni di sovradosaggio.

Sintomi del sovradosaggio
Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dei recettori dei leucotrieni
Codice ATC: R03DC03

Meccanismo d'azione
I cisteinil leucotrieni (LTC_4, LTD_4, LTE_4) sono eicosanoidi infiammatori potenti rilasciati da diverse cellule, fra cui mastociti e eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori del cisteinil leucotriene (CysLT), presenti nelle vie aeree umane e causano azioni delle vie aeree, fra cui broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Effetti farmacodinamici
Il montelukast è un composto oralmente attivo che si lega al recettore $CysLT_1$ con elevata affinità e selettività. Negli studi clinici, il montelukast inibisce la broncocostrizione dovuta all'inalazione di LTD_4 a basse dosi di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto della broncodilatazione causata da un beta-agonista si è aggiunto a quello causato dal montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito le fasi sia iniziale che avanzata della broncocostrizione dovuta al trattamento con antigeni. Il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico nei pazienti adulti e pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con il montelukast ha

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

diminuito in maniera significativa gli eosinofili nelle vie aeree (come misurato nell'espettorato). Nei pazienti adulti e pediatrici da 2 a 14 anni, il montelukast, in confronto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel sangue periferico e ha migliorato il controllo dell'asma clinica.

Efficacia e sicurezza clinica
In studi su adulti, il montelukast 10 mg, assunto una volta al giorno, in confronto al placebo ha dimostrato miglioramenti significativi nel FEV1 mattutino (cambiamento del 10,4% contro il 2,7% dal livello di base), nel picco di flusso espiratorio del mattino (AM PEFR) (cambiamento di 24,5 l/min contro 3,3 l/min dal livello di base), e una significativa diminuzione nell'uso totale del beta-agonista (cambiamento di -26,1% contro -4,6% dal livello di base). Il miglioramento dei punteggi dei sintomi di asma riferiti dal paziente durante il giorno e la notte è stato significativamente maggiore rispetto al placebo.

Studi su adulti hanno dimostrato la capacità del montelukast di aumentare l'effetto clinico dei corticosteroidi da inalazione (% di cambiamento dal valore di base per beclometasone da inalazione più montelukast rispetto a beclometasone, rispettivamente per FEV1: 5,43% rispetto a 1,04%; uso del beta-agonista: -8,70% rispetto a +2,64%). Confrontato con il beclometasone da inalazione (200 µg due volte al giorno con un dispositivo distanziatore - *spacer*), il montelukast ha dimostrato una risposta iniziale più rapida, sebbene in uno studio di 12 settimane, il trattamento con beclometasone abbia dato un effetto in media maggiore (% di cambiamento dal valore di base per il montelukast rispetto al beclometasone, per FEV1: 7,9% rispetto a 13,3%; uso del beta-agonista: -28,8% rispetto a -43,89%). Comunque, in confronto al beclometasone, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. 50% di pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento nel FEV1 di circa l'11% o più sul valore di base, mentre circa il 42% di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane controllato con placebo in pazienti pediatrici da 2 a 5 anni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha migliorato, in confronto al placebo, i parametri di controllo dell'asma, indipendentemente dalla concomitante terapia di controllo (corticosteroidi da inalazione/nebulizzazione o sodio cromoglicato da inalazione/nebulizzazione). Il 60% dei pazienti non era sottoposto ad alcuna terapia di controllo. Rispetto al placebo, il montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, dispnea, problemi respiratori e limitazione delle attività) e i sintomi notturni. In riferimento al placebo, il montelukast ha inoltre diminuito l'uso necessario del beta-agonista e del corticosteroide in casi di emergenza dovuto al peggioramento dell'asma. I pazienti a cui è stato somministrato il montelukast hanno avuto più giorni senza sintomi di asma rispetto a quelli cui veniva dato il placebo. L'effetto del trattamento è stato raggiunto dopo la prima dose.

In uno studio di 12 mesi controllato con placebo su pazienti pediatrici da 2 a 5 anni con asma lieve ed episodiche esacerbazioni, il montelukast 4 mg assunto una volta al giorno ha ridotto significativamente (p 0,001) il tasso annuale di episodi di esacerbazione (EE) da asma, in confronto al placebo (rispettivamente 1,60 EE e 2,34 EE), [EE definito come 3 giorni consecutivi con sintomi diurni che richiedono l'assunzione di beta-agonisti, o corticosteroidi (per via orale o inalati), o l'ospedalizzazione per asma]. La percentuale di riduzione degli EE annuali è stata di 31,9%, con un 95% IC di 16,9; 44,1.

In uno studio controllato con placebo in pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età con asma intermittente ma senza asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato nell'arco di 12 mesi, con un regime di 4 mg una volta al giorno oppure come serie di cicli di 12 giorni, ciascuno dei quali è iniziato con l'inizio di un episodio di sintomi intermittenti. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o con il placebo nel numero di episodi asma culminanti in un attacco d'asma, definito come episodio di asma che richiede l'utilizzo di risorse sanitarie quali una vista allo studio del medico, al pronto soccorso o in ospedale, oppure un trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni, il montelukast 5 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato in modo significativo, rispetto al placebo, la funzione respiratoria (FEV1: cambiamento dal valore di base di 8,71% rispetto a 4,16%; AM PEFR: cambiamento dal valore di base di 27,9 L/min rispetto a 17,8 L/min) e ha diminuito l'uso al bisogno del beta-agonista (cambiamento di -11,7% rispetto a +8,2% del valore di base).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio di 12 mesi sul confronto dell'efficacia del montelukast rispetto al fluticasone da inalazione sul controllo dell'asma in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni con asma lieve persistente, il montelukast non è stato inferiore al fluticasone nell'aumentare la percentuale di giorni liberi da asma (RFD – *Rescue-free days*), l'endpoint primario. Mediata su un periodo di trattamento di 12 mesi, la percentuale di giorni liberi da asma è aumentata dal 61,6% all'84,0% nel gruppo montelukast e dal 60,9% all'86,7% nel gruppo fluticasone. L'aumento, in percentuale di giorni liberi da asma, della differenza tra i gruppi in media ai minimi quadrati (*least square*, LS) è stato statisticamente significativo (-2,8% con un 95% IC di – 4,7; - 0,9), ma entro il limite predefinito rispetto al quale non deve essere clinicamente inferiore.

Sia il montelukast che il fluticasone hanno anche migliorato il controllo dell'asma in riferimento alle variabili secondarie determinate durante il periodo di 12 mesi di trattamento:

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. L'incremento della differenza tra i gruppi in media LS è stato -0,02 l con un 95% IC di -0,06; 0,02. L'incremento medio dal valori di base in% prevista di FEV1 è stato di 0,6% nel gruppo di trattamento con il montelukast, e di 2,7% nel gruppo di trattamento con il fluticasone. La differenza in media LS per il cambiamento dal valore di base della% prevista di FEV1 è stata di -2,2% con un 95% IC di -3,6; -0,7.

La percentuale di giorni in cui si è fatto uso di beta-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 i gruppi in media LS per la percentuale di giorni con uso di beta-agonisti è stata significativa: 2,7% con 95% IC di 0,9; 4,5.

La percentuale di pazienti con attacco d'asma (attacco d'asma inteso come un periodo di peggioramento dell'asma che ha richiesto il ricorso a steroidi per via orale, una visita non prevista dal medico, una visita al pronto soccorso, o l'ospedalizzazione) è stata di 32,2% nel gruppo montelukast e 25,6% nel gruppo fluticasone, con rapporto di probabilità (IC 95%) significativo: uguale a 1,38 (1,04; 1,84).

La percentuale di pazienti che hanno fatto uso di corticosteroidi sistemici (prevalentemente per via orale) durante il periodo dello studio è stata del 17,8% nel gruppo montelukast e 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza tra i gruppi in media LS è stata significativa: 7,3 con un 95% IC di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane in adulti è stata dimostrata una significativa riduzione della broncocostrizione causata dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) (perdita massima in FEV1: 22,33% per il montelukast rispetto a 32,40% per il placebo; tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV1: 44,22 min contro 60,64 min). Questo effetto si è manifestato regolarmente per tutto il periodo di 12 settimane dello studio. La diminuzione in EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine nei pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (massima perdita in FEV1: 18,27% rispetto 26,11%, tempo per la guarigione al 5% del valore di base FEV1: 17,76 min rispetto a 27,98 min). L'effetto in entrambi gli studi è stato dimostrato al termine dell'intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina a cui sono stati somministrati in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con il montelukast, rispetto al placebo, ha mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV1: cambiamento dal valore di base 8,55% rispetto a – 1,74% e diminuzione dell'uso totale di beta-agonista: cambiamento dal valore di base – 27,78% vs. 2,09%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il montelukast è assorbito rapidamente a seguito di somministrazione orale. Per la compressa rivestita con film da 10 mg, il valor medio di concentrazione di picco nel plasma (C_{max}) è raggiunto dopo 3 ore (T_{max}) dopo la somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è 64%. La biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate negli studi clinici in cui la compressa da 10 mg rivestita con film è stata somministrata senza particolare attenzione all'orario di assunzione del cibo.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Dopo la somministrazione di una compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatrici da 2 a 5 anni a digiuno, C_{max} è raggiunta 2 ore dopo la somministrazione. Il valore medio di C_{max} è 66% ed è superiore così come il valore medio di C_{min} è minore rispetto ad adulti che ricevono una compressa rivestita con film da 10 mg.

Distribuzione
Più del 99% del montelukast è legato alle proteine del plasma. In condizioni di *steady-state* il volume di distribuzione del montelukast si aggira intorno 8 – 11 litri. Studi in ratti a cui è stato somministrato montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attorno alla barriera ematoencefalica. Inoltre, le concentrazioni di sostanza radio marcata 24 ore dopo la somministrazione erano minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione
Il montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni di metaboliti del montelukast nel plasma non sono rilevabili in condizioni di *steady-state* sia negli adulti che nei bambini. . Il citocromo P450 2C8 è il principale enzima nel metabolismo di montelukast. Anche CYP 3A4 e 2C9 possono avere un contributo minore, benché l'itraconazolo, un inibitore di CYP 3A4 non abbia dimostrato di modificare le variabili farmaceutiche di montelukast nei soggetti sani trattati con 10 mg di montelukast al giorno. Sulla base dei risultati ottenuti *in vitro* sui microsomi del fegato umano, concentrazioni nel plasma terapeutico del montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico del montelukast è minimo.

Eliminazione
La *clearance* plasmatica del montelukast è intorno ai 45 ml/min in adulti sani. A seguito della somministrazione per via orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della componente radioattiva è stato raggiunto nelle raccolte di feci per 5 giorni e < 0,2% è stato raccolto nell'urina. Insieme alle stime della biodisponibilità orale del montelukast, ciò indica che il montelukast e i suoi metaboliti sono secreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche nei pazienti
Non è necessaria una correzione della dose per i pazienti anziani o per insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con disfunzioni renali. Poiché il montelukast e i suoi metaboliti sono eliminati per via biliare, non si prevede che sia necessaria una correzione della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non si hanno a disposizione dati sulla farmacocinetica del montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Con alte dosi di montelukast (20 e 60 volte la dose adulta raccomandata), è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di teofillina nel plasma. Questo effetto non è stato osservato in corrispondenza della dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità animale, sono state osservate minori alterazioni, di natura transitoria, di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi del siero. Le manifestazioni della tossicità negli animali sono state: aumentata secrezione di saliva, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio di ioni. Questi effetti si sono verificati a dosaggi che hanno indotto un'esposizione sistemica > 17 volte quella dei dosaggi clinici. Nelle scimmie, gli effetti collaterali si sono manifestati a dosi da 150 mg/kg/giorno (>232 volte l'esposizione sistemica in corrispondenza della dose clinica).

In studi su animali, il montelukast non ha interessato la fertilità o la prestazione riproduttiva a esposizioni sistemiche eccedenti l'esposizione sistemica clinica di più di 24 volte. Una leggera diminuzione del peso corporeo dei cuccioli pari a 200 mg/kg/giorno è stata osservata nello studio di fertilità femminile nei ratti (>69 volte l'esposizione clinica sistemica). Negli studi sui conigli, una maggiore incidenza di ossificazione incompleta, confrontata in contemporanea con gli animali di controllo, è stata notata ad un'esposizione sistemica >24 volte l'esposizione clinica sistemica osservata alla dose clinica. Non sono state notate

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

anormalità nei ratti. Si è osservato che il montelukast attraversa la barriera placentare ed è secreto nel latte degli animali.

Non si sono verificate morti a seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15000 mg/m^2 e 30000 mg/m^2 in topi e ratti, rispettivamente), la massima dose testata. Questa dose è equivalente a 25000 volte la dose raccomandata al giorno per un uomo adulto (considerato un paziente adulto dal peso di 50 kg).

È stato determinato che il montelukast non è fototossico nei topi per gli spettri UVA, UVB o luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg/giorno (> 200 volte circa dell'esposizione sistemica).

Il montelukast non è stato né mutagenico nei test *in vitro* e *in vivo* né carcinogenico nelle specie rodenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina,
Idrossipropilcellulosa 2% (6-10 mpaS),
Croscarmellosa sodica,
Ossido di ferro rosso (E 172),
Aspartame (E 951),
Aroma artificiale di ciliegia (ingredienti aromatizzanti e amido alimentare modificato)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Periodo di validità in uso per la confezione in flacone in HDPE [500 compresse]: 12 mesi.

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.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Montelukast Aurobindo Pharma Italia compresse masticabili è disponibile in confezioni in blister in PVC/Poliammide/Foglio di alluminio/PVC e in flacone in HDPE con chiusura in polipropilene contenente gel di silice come essiccante.

Presentazioni
Confezione in blister in PVC/Poliammide/Alluminio/PVC/Alluminio: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 e 200 compresse masticabili.

Confezione in flacone in HDPE: 30, 90 e 500 compresse masticabili.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medicinale non utilizzato o materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n. 040974014 - "4 mg compresse masticabili" 7 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974026 - "4 mg compresse masticabili" 10 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974038 - "4 mg compresse masticabili" 14 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974040 - "4 mg compresse masticabili" 20 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974053 - "4 mg compresse masticabili" 28 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974065 - "4 mg compresse masticabili" 30 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974077 - "4 mg compresse masticabili" 49 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974089 - "4 mg compresse masticabili" 50 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974091 - "4 mg compresse masticabili" 56 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974103 - "4 mg compresse masticabili" 60 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974115 - "4 mg compresse masticabili" 84 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974127 - "4 mg compresse masticabili" 90 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974139 - "4 mg compresse masticabili" 98 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974141 - "4 mg compresse masticabili" 100 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974154 - "4 mg compresse masticabili" 140 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974166 - "4 mg compresse masticabili" 200 compresse in blister PVC/PA/AL/PVC
AIC n. 040974178 - "4 mg compresse masticabili" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 040974180 - "4 mg compresse masticabili" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 040974192 - "4 mg compresse masticabili" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/09/2012
Data del rinnovo più recente: 20/02/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).