

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 2,4 mg di aspartame (E 951) per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa masticabile di colore rosa, rotonda e convessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti dai 2 ai 5 anni di età con asma persistente di entità da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili può anche essere un'opzione terapeutica alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 2 ai 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili è indicato anche nella profilassi dell'asma nei pazienti di età pari e superiore ai 2 anni nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la supervisione di un adulto. La dose per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, da assumere la sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento

della dose. Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei 2 anni di età.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. Avvisare i pazienti di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con grave compromissione epatica. La dose è la stessa per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast come opzione terapeutica alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente

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

Montelukast come profilassi dell'asma in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni nei quali la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio

Nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, è possibile che la manifestazione predominante dell'asma persistente che richiede un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria sia la broncocostrizione indotta dall'esercizio. I pazienti devono essere valutati a distanza di 2-4 settimane dal trattamento con montelukast. Qualora non si ottenga una risposta soddisfacente, occorre prendere in considerazione una terapia aggiuntiva o differente.

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

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

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti di età pari e superiore ai 15 anni.

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

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

Avvisare i pazienti di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato un agonista β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista β -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

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

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, possono manifestare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti del recettore dei leucotrieni possano essere associati all'insorgenza della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. I medici devono fare attenzione alla comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

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

Montelukast TecniGen compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tener presente che ogni

compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 1.347 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, 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 ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, deve essere usata cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica effettuato con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Ciò non è considerato essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.9). Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio/fetale.

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

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

Allattamento

Studi su ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast alteri la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, i pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti di età pari e superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni e compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

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

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione			sete
---	--	--	------

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.

Cumulativamente, 502 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 pazienti per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. In caso di trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

Esperienza post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore [†]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Rara

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea [†] , nausea [†] , vomito [†]	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea [‡]	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia [‡]	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

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

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

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

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni in adulti e bambini con dosi 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 in adulti e pazienti pediatrici. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non si sono verificate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici.

Codice ATC: R03D C03

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

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-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 un altro studio, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). Negli adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 14 anni, montelukast ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico rispetto al placebo, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

In studi sull'adulto confrontati con placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora il FEV₁ al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni

dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min), e diminuisce significativamente l'impiego totale di agonisti β -adrenergici (variazioni dal basale -26,1% vs -4,6%). Il miglioramento del punteggio dei sintomi diurni e notturni riferito dal paziente è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

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

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni, montelukast 4 mg somministrato una volta al giorno ha migliorato i parametri del controllo dell'asma rispetto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di terapie di controllo (corticosteroidi inalati/nebulizzati o cromoglicato sodico inalato/nebulizzato). Il 60% dei pazienti non era in trattamento con altre terapie di controllo. Montelukast ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni rispetto al placebo. Montelukast ha anche ridotto l'uso di β -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi d'urgenza per l'asma ingravescente rispetto al placebo. Pazienti in terapia con montelukast sono stati per più giorni senza asma rispetto a quelli che ricevevano placebo. Il trattamento ha prodotto un effetto dopo la prima dose.

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

In uno studio controllato con placebo in pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 5 anni che avevano asma intermittente ma non avevano asma persistente, il trattamento con montelukast è stato effettuato per 12 mesi, sia come monosomministrazione giornaliera da 4 mg che come una serie di cicli terapeutici di 12 giorni ognuno dei quali veniva iniziato quando insorgeva un episodio di sintomi intermittenti. Tra i pazienti trattati con montelukast 4 mg o

con placebo non è stata osservata alcuna differenza significativa nel numero di episodi di asma che culminavano in un attacco di asma, definito come un episodio di asma che richiede l'utilizzazione di risorse sanitarie quali una visita medica ambulatoriale non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o in ospedale, o un trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-adrenergici (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia d'urgenza (RFD)- endpoint primario.

La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9) ma all'interno del limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi:

il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06; 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6; -0,7.

La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9; 4,5.

La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04; 1,84).

La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

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

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

Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 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 viene ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

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

Eliminazione

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

Caratteristiche 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 compromissione 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 renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi segni si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi sull'animale montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più

elevata di ossificazione incompleta rispetto 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/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Iprolosa
Ferro ossido rosso (E 172)
Croscarmellosa sodica
Aroma di ciliegia
Aspartame (E951)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Montelukast TecniGen 4 mg compresse masticabili è confezionato in blister in complesso OPA/Alluminio in confezioni da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portogallo

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

n. AIC: 041905011 4 MG COMPRESSE MASTICABILI 28 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/ALU/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast TecniGen 5 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 3 mg di aspartame (E 951) per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compressa masticabile di colore rosa, rotonda, convessa, con un "+" in rilievo su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast TecniGen 5 mg compresse masticabili è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti dai 6 ai 14 anni di età con asma persistente di entità da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast TecniGen 5 mg compresse masticabili può anche essere un'opzione terapeutica alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti dai 6 ai 14 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia recente di gravi attacchi di asma che richiedono l'assunzione di corticosteroidi per via orale, e che hanno dimostrato di non essere in grado di usare i corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.2).

Montelukast TecniGen 5 mg compresse masticabili è indicato anche nella profilassi dell'asma nei pazienti di età pari e superiore ai 6 anni nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose per pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, da assumere la sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, montelukast deve essere assunto 1 ora prima o 2

ore dopo il pasto. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. Avvisare i pazienti di continuare ad assumere montelukast anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con grave compromissione epatica. La dose è la stessa per i pazienti di entrambi i sessi.

Montelukast come opzione terapeutica alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente

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

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

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

Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti di età pari e superiore ai 15 anni.

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

Avvisare i pazienti di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato un agonista β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista β -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

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

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, possono manifestare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti del recettore dei leucotrieni possano essere associati all'insorgenza della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. I medici devono fare attenzione alla comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

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

Montelukast TecniGen compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. I pazienti con fenilchetonuria devono tener presente che ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 1.684 mg di fenilalanina per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, 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 ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, deve essere usata cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

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

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica effettuato con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Ciò non è considerato essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.9). Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP2C8 (ad es. trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio/fetale.

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

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

Allattamento

Studi su ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast alteri la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, i pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti di età pari e superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni

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

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

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 pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing sono elencate nella tabella sottostante, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla

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

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore [†]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea [‡] , nausea [‡] , vomito [‡]	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea [‡]	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie del sistema	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia [†]	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

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

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

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

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni in adulti e bambini con dosi 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 in adulti e pazienti pediatrici. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non si sono verificate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici.
Codice ATC: R03D C03

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

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-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 un altro studio, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). Negli adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 14 anni, montelukast ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico rispetto al placebo, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

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

di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-adrenergici (variazioni dal basale -11,7% vs +8,2 %).

In uno studio di confronto di 12 mesi sull'efficacia di montelukast e di fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia d'urgenza (RFD) - endpoint primario.

La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo montelukast e da 60,9 a 86,7 nel gruppo fluticasone. La differenza fra gruppi dell'incremento della media calcolata con il metodo dei minimi quadrati (LS) riferita alla percentuale di RFD è risultata statisticamente significativa (-2,8 con un IC 95% di -4,7, -0,9) ma all'interno del limite predefinito di non inferiorità dal punto di vista clinico.

Sia montelukast che fluticasone hanno migliorato il controllo dell'asma anche sulle variabili secondarie valutate nel corso del periodo di trattamento di 12 mesi: il FEV₁ è aumentato da 1,83 l a 2,09 l nel gruppo montelukast e da 1,85 l a 2,14 l nel gruppo fluticasone. La differenza dell'aumento della media LS di FEV₁ fra gruppi è risultata di -0,02 l, con un IC 95% di -0,06; 0,02. L'aumento della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è risultato dello 0,6% nel gruppo di trattamento con montelukast, e del 2,7% nel gruppo di trattamento con fluticasone. La differenza fra medie LS per la variazione della percentuale attesa di FEV₁ dal basale è stata significativa: -2,2%, con un IC 95% di -3,6; -0,7.

La percentuale di giorni con uso di β-agonisti è diminuita da 38,0 a 15,4 nel gruppo montelukast, e da 38,5 a 12,8 nel gruppo fluticasone. La differenza tra gruppi delle medie LS delle percentuali di giorni con uso di β-agonisti è stata significativa: 2,7, con un IC 95% di 0,9; 4,5.

La percentuale di pazienti con un attacco di asma (definito come un periodo di peggioramento dell'asma che richiede un trattamento con steroidi per os, una visita medica non programmata, una visita in un reparto d'emergenza, o un'ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: 1,38 (1,04; 1,84).

La percentuale di pazienti con uso sistemico (prevalentemente per via orale) di corticosteroidi nel corso dello studio è stata di 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9; 11,7.

In uno studio di 12 settimane sull'adulto è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti

pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

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

Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 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 viene ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

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

Eliminazione

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

Caratteristiche 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 compromissione 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 renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi segni si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi sull'animale montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto 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/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Iprolosa
Ferro ossido rosso (E 172)
Croscarmellosa sodica
Aroma di ciliegia
Aspartame (E951)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Montelukast TecniGen 5 mg compresse masticabili è confezionato in blister in complesso OPA/Alluminio in confezioni da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portogallo

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

n. AIC: 041905023 5 MG COMPRESSE MASTICABILI 28 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/ALU/PVC-AL

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast TecniGen 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: ogni compressa rivestita con film contiene 89.31 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore rosa, rotonda e convessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast TecniGen 10 mg compresse rivestite con film è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in pazienti di età pari e superiore ai 15 anni con asma persistente di entità da lieve a moderata che non sono controllati adeguatamente con corticosteroidi per inalazione e nei quali β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Nei pazienti asmatici per i quali Montelukast TecniGen è indicato per l'asma, Montelukast TecniGen può anche dare sollievo sintomatico della rinite allergica stagionale.

Montelukast TecniGen 10 mg compresse rivestite con film è indicato anche nella profilassi dell'asma per pazienti di età pari e superiore ai 15 anni nei casi in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta da esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose per adulti di età pari e superiore ai 15 anni affetti da asma, o da asma e rinite allergica stagionale concomitante è una compressa da 10 mg al giorno, da assumere la sera.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di montelukast sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. Montelukast può essere assunto con o senza cibo. Avvisare i pazienti di continuare ad assumere montelukast anche quando

l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Montelukast TecniGen non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti della dose negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con grave compromissione epatica. 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 impiegato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per inalazione insieme ai β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato. Montelukast non deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.4).

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

Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

Avvisare i pazienti di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Se insorge un attacco acuto, deve essere usato un agonista β -adrenergico a breve durata d'azione per via inalatoria. Nel caso abbiano bisogno di più inalazioni dell'agonista β -adrenergico rispetto al solito, i pazienti devono consultare il medico il più presto possibile.

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

Non sono disponibili 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 medicinali antiasmatici, compreso montelukast, possono manifestare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità

che gli antagonisti del recettore dei leucotrieni possano essere associati all'insorgenza della sindrome di Churg-Strauss non può essere esclusa né stabilita. I medici devono fare attenzione alla comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia nei loro pazienti. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

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

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

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, 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 ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, deve essere usata cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina. Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Tuttavia, i dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (per esempio paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP2C8, e in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica effettuato con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP2C8 che del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Ciò non è considerato essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.9). Non è richiesto alcun aggiustamento di routine della dose di montelukast quando viene somministrato in concomitanza con gemfibrozil o con altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento delle reazioni avverse.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche importanti dal punto di vista clinico con inibitori meno potenti del CYP2C8 (ad es., trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP 3A4, non ha dato luogo ad alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio/fetale.

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

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

Allattamento

Studi su ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast venga escreto nel latte umano.

Montelukast può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Non si ritiene che montelukast alteri la capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, i pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età pari e superiore a 15 anni
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti asmatici di età pari e superiore a 15 anni con rinite allergica stagionale

- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici di età compresa tra 6 e 14 anni

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

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

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.

Esperienza post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Terminologia dell'esperienza avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	infezione del tratto respiratorio superiore [†]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	aumentata tendenza al sanguinamento	Rara
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto rara
Disturbi psichiatrici	alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Rara

	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio), disfemia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	epistassi	Non comune
	sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie gastrointestinali	diarrea [‡] , nausea [‡] , vomito [‡]	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compreso danno epatico colestatico, epatocellulare e di tipo misto)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea [‡]	Comune
	ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Rara
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia [‡]	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

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

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

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

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni in adulti e bambini con dosi 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 in adulti e pazienti pediatrici. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non si sono verificate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori leucotrienici.

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule inclusi i mastociti e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 ($CysLT_1$) è localizzato a livello delle vie aeree nell'uomo (incluse le cellule del tessuto muscolare liscio ed i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili ed alcune cellule staminali della linea mieloide). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare, ed il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale a seguito dell'esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associate con i sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree ed i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per via orale, che presenta elevata affinità e selettività per il recettore $CysLT_1$. Negli studi clinici montelukast a bassi

dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-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 un altro studio, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

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

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

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale in pazienti asmatici adulti di età pari o superiore ai 15 anni con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse somministrato una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei Sintomi Giornalieri della Rinite. Il punteggio dei Sintomi Giornalieri della Rinite è la media del punteggio dei Sintomi Nasali Diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei Sintomi Notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti di età compresa fra 6 e 14 anni, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzionalità respiratoria rispetto al placebo (variazioni percentuali dal basale del FEV₁: 8,71% vs 4,16%; variazioni percentuali dal basale del PEF_R antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min) ed ha ridotto l'uso "al bisogno" di agonisti β-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 FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è stato uniforme per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV₁: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del 5% del FEV₁ al basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Montelukast viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate nel corso di studi clinici durante i quali le compresse rivestite con film da 10 mg sono state somministrate indipendentemente dagli orari di assunzione di cibo.

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

Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 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 viene ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosi terapeutiche, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

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

Eliminazione

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

Caratteristiche 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 compromissione 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 renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

A dosi elevate di montelukast (20 e 60 volte la dose raccomandata nell'uomo) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni di natura lieve e transitoria dei livelli sierici ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi segni si sono verificati a dosi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con la dose clinica. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). In studi sull'animale montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica 24 volte superiore a quella osservata con la dose clinica. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso

ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto 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/m² e 30.000 mg/m² in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Montelukast TecniGen 10 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in OPA/Alu/PVC-Alluminio in confezioni da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portogallo

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

n. AIC: 041905035 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/ALU/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO