

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Montelukast Unimark Remedies 4 mg compresse masticabili

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa masticabile contiene 4,16 mg di montelukast sodico che corrispondono a 4 mg di Montelukast.

*Eccipienti con effetti noti:* Aspartame (E 951) 0,96 mg per compressa

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse masticabili

Compresse di colore rosa, ovali, biconvesse, con inciso "AUM103" su un lato e lisce sull'altro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Montelukast Unimark Remedies è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra i 2 e i 5 anni di età con asma persistente di lieve o moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici ad azione rapida assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Unimark Remedies può anche essere una opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti tra i 2 e i 5 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia

PT-H-0680-01-03-DC

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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

recente di attacchi gravi di asma che hanno richiesto 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 Unimark Remedies è anche indicato per la profilassi dell'asma a partire dai 2 anni di età laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale va somministrato al bambino sotto la sorveglianza di un adulto. Per i bambini che hanno problemi nell'assumere una compressa masticabile, è disponibile una formulazione granulare di un'altra azienda. Il dosaggio per pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni è una compressa masticabile da 4 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, Montelukast Unimark Remedies compresse masticabili deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo di esso. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose. La formulazione Montelukast Unimark Remedies 4 mg compresse masticabili non è raccomandata al di sotto dei 2 anni di età.

Modo di somministrazione:

Per uso orale.

La compressa può essere masticata o deglutita. Se deglutita, deve essere assunta con una quantità sufficiente di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

*Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di Montelukast Unimark Remedies sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Si deve raccomandare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Unimark Remedies anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

*Montelukast Unimark Remedies come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:*

Montelukast Unimark Remedies non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come una

opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria, per i bambini con asma lieve persistente, deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi gravi di asma che hanno richiesto 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). Viene definita come asma lieve persistente quando i sintomi asmatici si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno ed i sintomi notturni 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 antiinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale per l'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

*Montelukast Unimark Remedies 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.*

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

*Terapia con Montelukast Unimark Remedies in relazione ad altri trattamenti per l'asma.*

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

Altre concentrazioni e forme farmaceutiche:

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

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

È disponibile la formulazione granulare da 4 mg di un'altra azienda per pazienti pediatriche tra 6 mesi e 5 anni di età.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Questo medicinale contiene una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per gli individui con fenilchetonuria.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, che includono il montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite tipica della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti dei recettori leucotrienici possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere né esclusa né confermata. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Unimark Remedies 4 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per pazienti con fenilchetonuria. Ogni compressa masticabile da 4 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,539 mg di fenilalanina per dose.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP 2C8, ed in modo meno significativo di 2C9, e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica che comprendeva montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia di CYP 2C8 che di 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento di dose di routine di montelukast è richiesto dopo co-somministrazione di gemfibrozil o di altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento degli effetti indesiderati.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha portato alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

Montelukast Unimark Remedies può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario .

#### Allattamento

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

Montelukast Unimark Remedies può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto strettamente necessario.

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

Montelukast Unimark Remedies non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- 10 mg compresse rivestite con film in circa 4.000 pazienti adulti di età maggiore o uguale a 15 anni.
- 5 mg compresse masticabili in circa 1.750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni.
- 4 mg compresse masticabili in 851 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 5 anni.

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

<b>Classe organo-sistemica</b>	<b>Pazienti adulti di età pari o superiore a 15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56</b>	<b>Pazienti pediatriche da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48</b>
--------------------------------	---	--	---

		settimane; n=615)	settimane; n=278)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	cefalea	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolori addominali		dolori addominali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			sete

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

Cumulativamente, 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 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. Con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si è mantenuto immutato anche in questi pazienti.

#### Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella, classificate per sistemi ed organi e per termini della reazione avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate in base ai relativi studi clinici.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Termine della reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>†</sup>	Molto comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi,	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto Raro

<b>Disturbi psichiatrici</b>	Alterazione dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostile, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio)	Molto Raro
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto Raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>‡</sup> , nausea <sup>‡</sup> , vomito <sup>‡</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia,	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	Elevati livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico di tipo misto).	Molto Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea <sup>‡</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto Raro
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Piressia <sup>‡</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

\*Categoria di frequenza: definita per ciascun termine delle reazioni avverse dall'incidenza riportata delle banche date degli studi clinici: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ).



†Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Molto comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Molto comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

‡Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Queste includono 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 negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente erano in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed 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:** RO3D CO3

I cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, compresi mastociti ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano al recettore dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) rilevati nelle vie respiratorie dell'uomo, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast Unimark Remedies è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. In studi clinici, montelukast a basse dosi, scendendo sino a 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-adrenergico è stato aggiuntivo 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 Unimark Remedies, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia in pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

In studi negli adulti è stato dimostrato come montelukast sia in grado di fornire un effetto clinico aggiuntivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti 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 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti 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 FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età, montelukast 4 mg 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 Unimark Remedies, paragonato al placebo, ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast Unimark Remedies, paragonato al placebo, ha anche ridotto l'uso di  $\beta$ -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi di salvataggio per l'asma ingiurante. I 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 da 2 a 5 anni di età con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg una volta/die ha ridotto in misura significativa ( $p \leq 0,001$ ) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) dell'asma 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  $\beta$ -agonisti o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazione 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 da 6 mesi a 5 anni di età, che avevano asma intermittente ma non avevano asma persistente, il trattamento con montelukast è stato somministrato per 12 mesi, sia come monosomministrazione giornaliera da 4 mg che come 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 richiedeva l'utilizzo di risorse sanitarie quali una visita medica ambulatoriale non programmata, una visita al pronto soccorso o in ospedale, o un trattamento con corticosteroidi per via orale, endovenosa o intramuscolare.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzione respiratoria rispetto al placebo (variazione dal basale del FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEF<sub>R</sub> 27,9 L/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei  $\beta$ -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 mesi che confrontava l'efficacia di montelukast rispetto a fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza

necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario. La percentuale media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> fra gruppi è risultata di -0,02 L, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 via orale, una visita medica non programmata, una visita al pronto soccorso, o una ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: pari a 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 del 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale:

17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Assorbimento:* Montelukast Unimark Remedies è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dai tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età a digiuno, la C<sub>max</sub> viene raggiunta in 2 ore. La C<sub>max</sub> media è maggiore del 66% mentre la C<sub>min</sub> è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

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

*Biotrasformazione:* Montelukast Unimark Remedies è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i

citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

*Eliminazione:* Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media 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 alle stime della biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente *attraverso* la bile.

*Caratteristiche nei pazienti:* Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio in anziani o pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili 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'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano una esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. 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 una esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata una incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad una esposizione sistemica >24 volte 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 degli animali.

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

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

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno, nei test *in vitro* ed *in vivo*, né oncogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Idrossipropil cellulosa (E463)  
Aroma di ciliegia (Ciliegia 501027 AP0551) {che consiste di: maltodestrina di mais, aroma naturale, aromi identici al naturale}  
Aspartame (E951)  
Magnesio stearato (E572)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister OPA/PVC/Al . Il blister è confezionato in una scatola.

Formato della confezione: 30 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Unimark Remedies s.r.o.,  
Praha 2, Vinohrady, Bělehradská 568/92,  
PSČ 120 00,  
Repubblica Ceca

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042790016 - "4 MG COMPRESSE MASTICABILI" 30 COMPRESSE IN  
BLISTER PA/AL/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 Unimark Remedies 5 mg compresse masticabili

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa masticabile contiene 5.2 mg di montelukast sodico che corrispondono a 5 mg di montelukast.

*Eccipienti con effetti noti:* Aspartame (E 951) 1,2 mg per compressa

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

5 mg:  
Compressa masticabile

Compresse di colore rosa, rotonde, biconvesse, con diametro 9,6 mm, con inciso "AUM102" su un lato e lisce sull'altro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.2 Indicazioni terapeutiche**

Montelukast Unimark Remedies è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti tra i 6 e i 14 anni di età con asma persistente di lieve o moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici ad azione rapida assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

Montelukast Unimark Remedies può anche essere una opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per i pazienti tra i 6 e i 14 anni di età con asma lieve persistente che non hanno una storia

recente di attacchi gravi di asma che hanno richiesto 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 Unimark Remedies è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio per pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni è una compressa masticabile da 5 mg al giorno, assunta alla sera. Se assunto in corrispondenza di un pasto, Montelukast Unimark Remedies compresse masticabili deve essere assunto 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto. La compressa può essere masticata o deglutita. In questa fascia di età non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione:

Per uso orale.

La compressa può essere masticata o deglutita. Se deglutita, deve essere assunta con una quantità sufficiente di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

*Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di Montelukast Unimark Remedies compresse masticabili sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Si deve raccomandare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Unimark Remedies anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma.

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

*Montelukast Unimark Remedies come opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria per l'asma lieve persistente:*

Montelukast Unimark Remedies non è raccomandato in monoterapia nei pazienti con asma moderata persistente. L'uso di montelukast come una opzione di trattamento alternativa ai corticosteroidi a basso dosaggio per via inalatoria, per i bambini con asma lieve persistente, deve essere preso in considerazione solo per quei pazienti che non hanno una storia recente di attacchi gravi di asma che hanno richiesto 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). Viene definita come asma lieve persistente quando i sintomi asmatici si verificano più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno ed i sintomi notturni 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 antiinfiammatoria aggiuntiva o diversa, sulla base dell'approccio terapeutico graduale per l'asma. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione periodica del controllo dell'asma.

#### *Terapia con Montelukast Unimark Remedies in relazione ad altri trattamenti per l'asma.*

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

Altre concentrazioni e forme farmaceutiche:

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Questo medicinale contiene una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per gli individui con fenilchetonuria.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Si deve raccomandare ai pazienti di non usare montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano i farmaci appropriati di pronto intervento comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista  $\beta$ -adrenergico ad azione rapida per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di

agonista  $\beta$ -adrenergico ad azione rapida rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, che includono il montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite tipica della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti dei recettori leucotrienici possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere né esclusa né confermata. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Montelukast Unimark Remedies 5 mg compresse masticabili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere pericoloso per pazienti con fenilchetonuria. Ogni compressa masticabile da 5 mg contiene fenilalanina in una quantità equivalente a 0,674 mg di fenilalanina per dose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP 2C8, ed in modo meno significativo di 2C9, e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica che comprendeva montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia di CYP 2C8 che di 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento di dose di routine di montelukast è richiesto dopo co-somministrazione di gemfibrozil o di altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento degli effetti indesiderati.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazole, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha portato alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

Montelukast Unimark Remedies può essere usato in gravidanza solo se ritenuto strettamente necessario.

##### Allattamento

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

Montelukast Unimark Remedies può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto strettamente necessario.

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

Montelukast Unimark Remedies non altera la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Montelukast Unimark Remedies è stato valutato negli studi clinici come segue:

- 10 mg compresse in circa 4.000 pazienti adulti di età maggiore o uguale a 15 anni, e
- 5 mg compresse masticabili in circa 1.750 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 14 anni.

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

Classe organo-sistemica	Pazienti adulti di età pari o superiore a 15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatriche da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolori addominali		

Con il trattamento prolungato, in studi clinici fino a 2 anni su di un numero limitato di pazienti adulti e fino a 12 mesi su pazienti pediatriche di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non è cambiato.

#### Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella, classificate per sistemi ed organi e per termini della reazione avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate in base ai relativi studi clinici.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Termine della reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>†</sup>	Molto comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi,	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto Raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Alterazione dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostile, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio)	Molto Raro
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto Raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>‡</sup> , nausea <sup>‡</sup> , vomito <sup>‡</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia,	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	Elevati livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico di tipo misto).	Molto Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea <sup>‡</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto Raro
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del</b>	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune

<b>tessuto connettivo</b>		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Piressia <sup>†</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

\*Categoria di frequenza: definita per ciascun termine delle reazioni avverse dall'incidenza riportata delle banche date degli studi clinici: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<sup>†</sup>Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Molto comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Molto comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

<sup>‡</sup>Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti adulti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Queste includono 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 negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente erano in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed 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:** RO3D CO3

I cisteinil-leucotrieni ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, compresi mastociti ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano al recettore dei cisteinil-leucotrieni (CysLT) rilevati nelle vie respiratorie dell'uomo, e causano diversi effetti sulle vie respiratorie che comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili.

Montelukast Unimark Remedies è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. In studi clinici, montelukast a basse dosi, scendendo sino a 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista  $\beta$ -adrenergico è stato aggiuntivo 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 Unimark Remedies, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia in pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato). In pazienti adulti e in età pediatrica da 2 a 14 anni, montelukast, paragonato con il placebo, ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

In studi negli adulti è stato dimostrato come montelukast sia in grado di fornire un effetto clinico aggiuntivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti  $\beta$ -adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200  $\mu$ g due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto

medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti  $\beta$ -adrenergici: -28,28% vs -43,89%). Comunque, un'alta percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (ad es. il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

In uno studio di 12 settimane, controllato con placebo, in pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età, montelukast 4 mg 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 Unimark Remedies, paragonato al placebo, ha migliorato i sintomi diurni (inclusi tosse, sibili respiratori, difficoltà respiratoria e limitazione dell'attività motoria) e sintomi notturni. Montelukast Unimark Remedies, paragonato al placebo, ha anche ridotto l'uso di  $\beta$ -agonisti "al bisogno" e di corticosteroidi di salvataggio per l'asma ingravescente. I 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 da 2 a 5 anni di età con asma lieve e riacutizzazioni episodiche, montelukast 4 mg una volta/die ha ridotto in misura significativa ( $p \leq 0,001$ ) la frequenza annuale degli episodi di riacutizzazione (EE) dell'asma 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  $\beta$ -agonisti o di corticosteroidi (per via orale o inalatoria), o di ospedalizzazione 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 di 8 settimane in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzione respiratoria rispetto al placebo (variazione dal basale del FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEF<sub>R</sub> 27,9 l/min vs 17,8 l/min) e ha ridotto l'uso dei  $\beta$ -agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 mesi che confrontava l'efficacia di montelukast rispetto a fluticasone per via inalatoria per il controllo dell'asma in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età con asma lieve persistente, montelukast è risultato non inferiore a fluticasone nell'incrementare la percentuale di giorni senza necessità di terapia di salvataggio (RFD), l'endpoint primario. La percentuale

media di RFD nel periodo di trattamento di 12 mesi è aumentata da 61,6 a 84,0 nel gruppo 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> fra gruppi è risultata di -0,02 L, con un IC 95% di -0,06, 0,02. L'aumento medio della percentuale attesa di FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 via orale, una visita medica non programmata, una visita al pronto soccorso, o una ospedalizzazione) è risultata del 32,2 nel gruppo montelukast e del 25,6 nel gruppo fluticasone; l'odds ratio (IC 95%) è stata significativa: pari a 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 del 17,8% nel gruppo montelukast e del 10,5% nel gruppo fluticasone. La differenza delle medie LS fra gruppi è stata significativa: 7,3% con un IC 95% di 2,9, 11,7.

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale:

17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Assorbimento:* Montelukast Unimark Remedies è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C<sub>max</sub> non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dai tempi di assunzione del cibo.

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

Dopo somministrazione della compressa masticabile da 4 mg a pazienti pediatriche da 2 a 5 anni di età a digiuno, la C<sub>max</sub> viene raggiunta in 2 ore. La C<sub>max</sub> media è maggiore del 66% mentre la C<sub>min</sub> è minore di quella degli adulti che assumono una compressa da 10 mg.

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

*Biotrasformazione:* Montelukast Unimark Remedies è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

Studi *in vitro* che hanno impiegato microsomi epatici umani, indicano che i citocromi P450 3A4, 2A6 e 2C9 sono coinvolti nel metabolismo di montelukast. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, montelukast, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, non inibisce i

citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti all'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

*Eliminazione:* Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media 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 alle stime della biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente *attraverso* la bile.

*Caratteristiche nei pazienti:* Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio in anziani o pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili 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'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano una esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. 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 una esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata una incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad una esposizione sistemica >24 volte 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 degli animali.

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

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

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno, nei test *in vitro* ed *in vivo*, né oncogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Idrossipropil cellulosa (E463)  
Aroma di ciliegia (Ciliegia 501027 AP0551) {che consiste di: maltodestrina di mais, aroma naturale, aromi identici al naturale}  
Aspartame (E951)  
Magnesio stearato (E572)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister OPA/PVC/Al  
Il blister confezionato in una scatola.

Formato della confezione: 30 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Unimark Remedies s.r.o.,  
Praha 2, Vinohrady, Bělehradská 568/92,  
PSČ 120 00,  
Repubblica Ceca

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042790028 - "5 MG COMPRESSE MASTICABILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/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 Unimark Remedies 10 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10,4 mg di montelukast sodico che corrispondono a 10 mg di montelukast.

*Eccipienti con effetti noti:* Lattosio monoidrato 116,10 mg per compressa

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Comprese di colore beige, rotonde, biconvesse, rivestite con film con inciso "AUM101" su un lato e lisce sull'altro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.3 Indicazioni terapeutiche**

Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in adulti ed adolescenti con età pari o superiore a 15 anni con asma persistente di lieve o moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici ad azione rapida assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.

In quei pazienti asmatici in cui Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film è indicato per l'asma, Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film può anche fornire sollievo sintomatico per la rinite allergica stagionale.



Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film è anche indicato per la profilassi dell'asma laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Il dosaggio per adulti con età pari o superiore a 15 anni, con asma o con asma e concomitante rinite allergica stagionale, è una compressa da 10 mg al giorno, assunta alla sera. Montelukast Unimark Remedies

Modo di somministrazione:

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con una quantità sufficiente di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua).

*Raccomandazioni generali:*

L'effetto terapeutico di Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film può essere assunto con o senza cibo. Si deve raccomandare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film non deve essere usato insieme ad altri medicinali che contengono lo stesso principio attivo, montelukast.

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

*Terapia con Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film in relazione ad altri trattamenti per l'asma.*

Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film può essere aggiunto al regime di trattamento esistente di un paziente.

*Corticosteroidi per via inalatoria:* il trattamento con Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film è usato come terapia aggiuntiva in pazienti in cui i corticosteroidi per via inalatoria, in aggiunta a  $\beta$ -agonisti ad azione rapida assunti "al bisogno" non forniscono un adeguato controllo clinico. Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film non

deve essere sostituito bruscamente ai corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

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

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma, che includono il montelukast, possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite tipica della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidica. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti dei recettori leucotrienici possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere né esclusa né confermata. I medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, rash di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere valutati e i loro regimi di trattamento devono essere riconsiderati.

Il trattamento con montelukast non cambia la necessità, per pazienti con asma sensibile all'aspirina, di evitare di assumere aspirina ed altri medicinali antiinfiammatori non steroidei..

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che montelukast è un substrato di CYP 2C8, ed in modo meno significativo di 2C9, e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica che comprendeva montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia di CYP 2C8 che di 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Nessun aggiustamento di dose di routine di montelukast è richiesto dopo co-somministrazione di gemfibrozil o di altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole del potenziale aumento degli effetti indesiderati.

In base ai dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad es. trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazole, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha portato alcun aumento significativo dell'esposizione sistemica di montelukast.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film e le malformazioni (ad es. difetti agli arti) che sono stati raramente segnalati nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film può essere usato in gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

### Allattamento

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

Montelukast Unimark Remedies compresse rivestite con film può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

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

Montelukast Unimark Remedies non altera la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Montelukast Unimark Remedies è stato valutato negli studi clinici come segue:

- 10 mg compresse rivestite con film in circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età maggiore o uguale a 15 anni.
- 10 mg compresse rivestite con film in circa 400 pazienti adulti asmatici con rinite allergica stagionale di età maggiore o uguale a 15 anni.
- 5 mg compresse masticabili in circa 1.750 pazienti pediatriche asmatiche di età compresa tra 6 e 14 anni.

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

<b>Classe organo-sistemica</b>	<b>Pazienti adulti di età pari o superiore a 15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)</b>	<b>Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	cefalea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolori addominali	

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

#### Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella, classificate per sistemi ed organi e per termini della reazione avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate in base ai relativi studi clinici.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Termine della reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza*</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>†</sup>	Molto comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi,	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto Raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Alterazione dell'attività onirica, inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostile, depressione	Non comune
	Tremore	Raro

	Allucinazioni, pensieri e comportamenti suicidari (propensione al suicidio), disorientamento	Molto Raro
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto Raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>‡</sup> , nausea <sup>‡</sup> , vomito <sup>‡</sup>	Comune
	Bocca secca, dispepsia,	Non comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	Elevati livelli delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (inclusa epatite colestatica, epatocellulare e danno epatico di tipo misto).	Molto Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea <sup>‡</sup>	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto Raro
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Piressia <sup>‡</sup>	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune

\*Categoria di frequenza: definita per ciascun termine delle reazioni avverse dall'incidenza riportata delle banche date degli studi clinici: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<sup>†</sup>Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Molto comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Molto comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

<sup>‡</sup>Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Comune nei pazienti che hanno assunto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno assunto placebo.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosaggi fino a 200 mg/die per 22 settimane ed in studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza eventi indesiderati clinicamente importanti.

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto nell'esperienza post-marketing ed in studi clinici con montelukast. Queste includono 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 negli adulti e nei pazienti pediatrici. Non ci sono state esperienze avverse nella maggior parte dei casi di sovradosaggio. Le esperienze avverse osservate più di frequente erano in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed 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, compresi mastociti ed eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano al recettore dei cisteinil-leucotrieni (CysLT). IL recettore CysLT di tipo 1 ( $CysLT_1$ ) è stato rilevato nelle vie respiratorie dell'uomo (comprese le cellule muscolari lisce delle vie respiratorie e i macrofagi delle vie respiratorie) e su altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili ed alcuni tipi di cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati con la patofisiologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono broncocostrizione, secrezione mucosa, permeabilità vascolare e reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT sono rilasciati dalla mucosa nasale dopo l'esposizione agli allergeni durante sia la fase precoce che tardiva delle reazioni e sono associati a sintomi di rinite allergica. È stato dimostrato

che l'esposizione intranasale con CysLT aumenta la resistenza e i sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast Unimark Remedies è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT<sub>1</sub>. In studi clinici, montelukast a basse dosi, scendendo sino a 5 mg, inibisce la broncoostruzione causata dall'inalazione di LTD<sub>4</sub>. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β-adrenergico è stato aggiuntivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce che tardiva della broncoostruzione causata dall'esposizione all'antigene. montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia in pazienti adulti che pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, migliorando allo stesso tempo il controllo clinico dell'asma.

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

In studi negli adulti è stato dimostrato come montelukast sia in grado di fornire un effetto clinico aggiuntivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti 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 12 settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3% e dell'uso di agonisti 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 FEV<sub>1</sub> di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).



È stato condotto uno studio per valutare montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti con età pari o superiore a 15 anni con concomitante rinite allergica stagionale. In questo studio montelukast 10 mg compresse, somministrato una volta al giorno, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio dei sintomi giornalieri della rinite rispetto al placebo. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media del punteggio dei sintomi diurni (media della congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e dei sintomi notturni (media della congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi, e risvegli notturni). Le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici erano significativamente migliorate rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia dell'asma non era un obiettivo principale di questo studio.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatriche da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno ha migliorato significativamente la funzione respiratoria rispetto al placebo (variazione dal basale del FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale dell'AM PEF<sub>R</sub> 27,9 L/min vs 17,8 L/min) e ha ridotto l'uso dei β-agonisti "al bisogno" (variazione dal basale -11,7% vs +8,2%).

In uno studio di 12 settimane negli adulti è stata dimostrata una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio (BIE) (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto si è ripetuto in maniera coerente per tutta la durata di 12 settimane dello studio. La riduzione della BIE è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatriche (riduzione massima del FEV<sub>1</sub>: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV<sub>1</sub> ad un valore che non si discosti di oltre il 5% dal basale: 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato alla fine dell'intervallo di dosaggio della monosomministrazione giornaliera.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Assorbimento:* Montelukast Unimark Remedies è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Per le compresse rivestite con film da 10 mg, il valore medio della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>), nell'adulto viene raggiunto 3 ore (T<sub>max</sub>) dopo somministrazione a digiuno. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C<sub>max</sub>

non sono influenzate da un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dai tempi di assunzione del cibo.

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

*Distribuzione:* Più del 99% di Montelukast Unimark Remedies è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato di equilibrio è in media 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast K 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 Unimark Remedies è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non erano rilevabili allo stato di equilibrio sia nell'adulto che nel bambino.

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

*Eliminazione:* Nell'adulto sano, la clearance plasmatica di montelukast è in media 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 alle stime della biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast ed i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente *attraverso* la bile.

*Caratteristiche nei pazienti:* Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio in anziani o pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast ed i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare non è prevista la necessità di aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale. Non sono disponibili 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'adulto) è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina.

Questo effetto non è stato osservato alla dose raccomandata di 10 mg una volta al giorno.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, feci molli e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano una esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. 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 una esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità su femmine di ratto, a dosi di 200 mg/kg/die (>69 volte l'esposizione sistemica clinica) è stata osservata una lieve riduzione del peso ponderale dei neonati. In studi sul coniglio è stata osservata una incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad una esposizione sistemica >24 volte 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 degli animali.

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

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

Nei roditori montelukast non è risultato né mutageno, nei test *in vitro* ed *in vivo*, né oncogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica Magnesio stearato

**Rivestimento:** Giallo Opadry 20A520016 (Ipromellosa 6 cps, Idrossipropil cellulosa (E 463), Diossido di titanio (E 171), Ossido di ferro giallo (E 172), Cera di carnauba, ossido di ferro rosso (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 condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister OPA/PVC/Al Il blister è confezionato in una scatola.

Formato della confezione: 30 compresse.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Unimark Remedies s.r.o.,  
Praha 2, Vinohrady, Bělehradská 568/92,  
PŠČ 120 00,  
Repubblica Ceca

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042790030 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco