

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Sandoz 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di montelukast (come montelukast sodico).

Eccipiente con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene 84,7 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore beige, di forma quadrata, biconvessa, recante la scritta "10" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Sandoz è indicato per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di entità da lieve a moderata la cui patologia non è adeguatamente controllata con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Nei pazienti asmatici per i quali il medicinale è indicato per l'asma, Montelukast Sandoz può anche fornire un sollievo sintomatico alla rinite allergica stagionale.

Montelukast Sandoz è anche indicato per la profilassi dell'asma in cui la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio per gli adulti e gli adolescenti dai 15 anni di età in su affetti da asma, o da asma e rinite allergica stagionale concomitante, è una compressa da 10 mg al giorno, da assumere alla sera.

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Montelukast Sandoz sui parametri di controllo dell'asma avviene entro un giorno. Montelukast Sandoz può essere assunto con o senza cibo. È necessario consigliare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Sandoz anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. Montelukast Sandoz non deve essere assunto in concomitanza con altri prodotti medicinali contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

Non sono necessari aggiustamenti della dose negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati su pazienti con grave compromissione della funzione epatica.

La dose è la stessa per i pazienti di entrambi i sessi.

Terapia con Montelukast Sandoz in relazione ad altri trattamenti per l'asma

Montelukast Sandoz può essere aggiunto a un regime terapeutico preesistente.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il trattamento con Montelukast Sandoz può essere impiegato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per inalazione insieme ai β -agonisti a breve durata d'azione assunti "al bisogno", non offrono un adeguato controllo clinico. Montelukast Sandoz non deve essere bruscamente usato come terapia sostitutiva dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non dia Montelukast Sandoz a bambini con età inferiore a 15 anni. La sicurezza e l'efficacia di Montelukast Sandoz in bambini con età inferiore ai 15 anni non è stata stabilita.

Per i pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 5 mg.

Per i pazienti pediatrici da 2 a 5 anni di età sono disponibili compresse masticabili da 4 mg.

Per i pazienti pediatrici da 6 mesi a 5 anni di età sono disponibili i granuli da 4 mg.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

In rari casi i pazienti in terapia con medicinali antiasmatici, compreso montelukast, potrebbero sviluppare eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite, coerente con la sindrome di Churg-Strauss, un disturbo che viene spesso trattato con la terapia sistemica a base di corticosteroidi. Questi casi sono stati talvolta associati con la riduzione o l'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. Dato che non è stata stabilita una relazione causale con gli antagonisti del recettore dei leucotrieni, i medici devono tenere sotto controllo i pazienti per la comparsa di eosinofilia, eruzione cutanea di natura vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che sviluppano questi sintomi devono essere nuovamente valutati e i loro regimi di trattamento riconsiderati.

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

In adulti, adolescenti e bambini che assumono Montelukast Sandoz sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i medici devono prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici. I pazienti e/o le persone che forniscono loro assistenza devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui si verificassero tali manifestazioni. Nel caso in cui si verificassero tali eventi, i medici devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con Montelukast Sandoz.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita del 40% circa nei soggetti ai quali veniva somministrato contemporaneamente fenobarbital. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8, e 2C9, è necessario usare cautela, in particolare nei bambini, quando si somministra montelukast in concomitanza a induttori del CYP 3A4, 2C8, e 2C9, come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8.

I dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosigitazione (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri in modo marcato il metabolismo dei farmaci metabolizzati da questo enzima (per esempio paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP2C8 e, in misura meno significativa, del 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco su montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP2C8 e sia del 2C9) gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica di montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio di routine di montelukast dopo la co-somministrazione con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base di dati *in vitro*, non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente importanti con inibitori meno potenti del CYP2C8 (ad esempio trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha determinato un significativo aumento dell'esposizione sistemica del montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali non indicano effetti nocivi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio/fetale.

I limitati dati disponibili provenienti dalle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono alcuna relazione causale fra Montelukast Sandoz e le malformazioni (per esempio difetti degli arti) che sono state raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast Sandoz può essere usato in gravidanza solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

Allattamento

Studi su ratti hanno mostrato che montelukast viene escreto nel latte materno (vedere il paragrafo 5.3). Non è noto se montelukast o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Montelukast Sandoz può essere usato durante l'allattamento solo se lo si ritiene assolutamente necessario.

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

Montelukast non ha influenza o ha una minima influenza sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riferito sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue

- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 4.000 pazienti adulti e adolescenti asmatici di età pari o superiore a 15 anni
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti e adolescenti asmatici con rinite allergica stagionale di età pari o superiore a 15 anni
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.
- compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni.
- granuli da 4 mg in 175 pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 2 anni.

Montelukast è stato valutato in uno studio clinico in pazienti con asma intermittente, come segue:

- granuli e compresse masticabili da 4 mg in 1.038 pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 5 anni

Nel corso di studi clinici condotti su pazienti asmatici trattati con montelukast sono state segnalate comunemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) – e con un'incidenza superiore a quella segnalata con il placebo – le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti di 15 anni e oltre (due studi di 12 settimane, n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni d'età (uno studio di 8 settimane, n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)	Pazienti pediatrici da 2 a 5 anni (uno studio di 12 settimane; n=461) (uno studio di 48 settimane; n=278)	Pazienti pediatrici da 6 mesi fino a 2 anni (uno studio di 6 settimane; n=175)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Cefalea		Ipercinesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Asma

Patologie gastrointestinali	Dolori addominali		Dolori addominali	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Dermatiti eczematose, rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			sete	

In seguito a trattamento prolungato effettuato nel corso di studi clinici condotti su un numero limitato di pazienti fino a 2 anni (adulti) e fino a 12 mesi (pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 14 anni), il profilo di sicurezza non è cambiato.

In totale, 502 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni sono stati trattati con montelukast per almeno 3 mesi, 338 per 6 mesi o più e 534 pazienti per 12 mesi o più. Con un trattamento prolungato, il profilo di sicurezza non è cambiato in entrambi i gruppi di questi pazienti.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici dai 6 mesi ai 2 anni d'età non è cambiato con un trattamento fino a 3 mesi.

Lista tabulata delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza*
Infezioni e infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori [§]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumento della tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila epatica	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione, compreso comportamento aggressivo od ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (compreso irritabilità, irrequietezza, tremore**)	Non comune
	Disturbi dell'attenzione, problemi di memoria	Raro
	Allucinazioni,	Molto raro

	disorientamento, pensiero e comportamento suicida, disfemia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4) Eosinophilia polmonare	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{§§} , nausea ^{§§} , vomito ^{§§}	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati di transaminasi sieriche (ALT,AST)	Comune
	Epatiti (incluso danno epatico colestatico, epato cellulare e misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash ^{§§}	Comune
	Lividi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia ^{§§}	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>* categoria di frequenza: definita per ogni reazione avversa dall'incidenza riportata sui data base degli studi clinici: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$)</p> <p>§ queste reazioni avverse, riportate come molto comuni in pazienti che ricevevano montelukast, sono state riportate anche come molto comuni in pazienti che hanno ricevuto placebo durante gli studi clinici.</p> <p>§§ queste reazioni avverse, riportate come comuni nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, sono state anche riportate come comuni nei pazienti che hanno ricevuto placebo durante gli studi clinici.</p> <p>** categoria di frequenza: raro</p>		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nel corso di studi sull'asma cronica, montelukast è stato somministrato ai pazienti a dosi fino a 200 mg/die per 22 settimane e nel corso di studi a breve termine fino a 900 mg/die per circa una settimana, senza esperienze avverse clinicamente importanti.

Nell'esperienza post-marketing e nel corso di studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto. Queste comprendono segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I risultati clinici e di laboratorio osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza in adulti e pazienti pediatrici. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio non ci sono stati esperienze avverse.

Sintomi da sovradosaggio

Le esperienze avverse osservate più di frequente sono state coerenti con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito e iperattività psicomotoria.

Gestione del sovradosaggio

Non ci sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da montelukast. Non è noto se montelukast sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per uso sistemico, antagonisti del recettore dei leucotrieni
Codice ATC: R03D C03

Meccanismo d'azione

I cisteinil leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da varie cellule, comprese le mastcellule e gli eosinofili. Questi importanti mediatori dell'asma si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT). Il recettore CysLT di tipo 1 (CysLT₁) si trova nelle vie aeree umane (incluse le miocellule lisce e i macrofagi delle vie aeree) e su altre cellule proinfiammatorie (inclusi gli eosinofili e alcune cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati correlati alla fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma gli effetti mediati dai leucotrieni comprendono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare e il reclutamento degli eosinofili.

Nella rinite allergica i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale in seguito all'esposizione agli allergeni nel corso di entrambe le reazioni precoce e tardiva e sono associati ai sintomi della rinite allergica. La stimolazione intranasale con i CysLT ha dimostrato di aumentare la resistenza del tratto nasale delle vie aeree e i sintomi di ostruzione nasale.

Effetti farmacodinamici

Montelukast è un composto oralmente attivo che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT₁. Negli studi clinici montelukast, già a partire da dosi di 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inhalazione di LTD₄. La broncodilatazione è stata osservata entro due ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista β -adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili plasmatici periferici sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici. In uno studio separato il trattamento con montelukast ha ridotto in modo significativo gli eosinofili nelle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, migliorando al contempo il controllo clinico dell'asma.

Efficacia clinica e sicurezza

Nel corso di studi sull'adulto montelukast, a un dosaggio di 10 mg una volta al giorno, ha dimostrato di migliorare il FEV₁ mattutino rispetto al placebo (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%) e il picco di flusso espiratorio (PEFR) antimeridiano (variazioni dal basale 24,5 l/min vs 3,3 l/min) e di diminuire in modo significativo 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 dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello del gruppo placebo.

Nel corso di studi sull'adulto è stato dimostrato che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dai corticosteroidi per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV₁: 5,43% vs 1,04%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). È stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida, rispetto a beclometasone (200 µg due volte al giorno con un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente per FEV₁: 7,49% vs 13,3%; per l'uso di agonisti β-adrenergici: -28,28% vs -43,89%).

Tuttavia, rispetto a beclometasone, un'elevata percentuale di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto una risposta clinica simile a quella osservata con beclometasone (per esempio il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Per valutare l'uso di montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale è stato condotto uno studio clinico su pazienti asmatici adulti e adolescenti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio montelukast 10 mg compresse somministrato una volta al giorno ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite rispetto al placebo.

Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è formato dalla media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stata un obiettivo primario di questo studio.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Oltre il 99% di montelukast si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è pari in media a 8-11 litri. Studi sul ratto con montelukast radiomarcato indicano una distribuzione minima attraverso la barriera ematoencefalica. Inoltre, 24 ore dopo la somministrazione della dose le concentrazioni di sostanza radiomarcata sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast viene ampiamente metabolizzato. Nel corso di studi effettuati con dosi terapeutiche le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast non sono state rilevabili allo stato stazionario né nell'adulto né nel bambino.

Il citocromo P450 2C8 è il maggior enzima nel metabolismo di montelukast. In aggiunta CYP 3A4 e 2C9 dovrebbero avere un contributo minore anche se itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha dimostrato di non modificare le variabili farmacocinetiche di montelukast in volontari sani che hanno ricevuto 10 mg al giorno di montelukast. Basandosi sui risultati in vitro sui microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di montelukast non inibiscono i citocromi P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. Il contributo dei metaboliti sull'effetto terapeutico di montelukast è minimale.

Eliminazione

Negli adulti sani la clearance plasmatica di montelukast è in media di 45 ml/min. In seguito alla somministrazione orale di una dose di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato rilevato nelle feci raccolte per cinque giorni e meno dello 0,2% è stato rilevato nelle urine. Questi dati, insieme a quelli relativi alla biodisponibilità di montelukast dopo somministrazione orale, indicano che montelukast e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente attraverso la bile.

Caratteristiche dei pazienti

Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani o nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale. Poiché montelukast e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente per via biliare, non si prevede la necessità di aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non ci sono dati relativi alla farmacocinetica di montelukast nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei topi e nei ratti non si sono verificati decessi dopo dosi orali singole di montelukast sodico fino a 5000 mg/kg, la dose massima testata (rispettivamente 15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² nei topi e nei ratti). Questa dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base a un peso di 50 kg per un paziente adulto).

È stato stabilito che nel topo montelukast non è fototossico per i raggi UVA, UVB o lo spettro visibile della luce a dosi fino a 500 mg/kg/die (circa >200 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa tipo EF
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa 6 cps
Titanio Biossido (E 171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni

blister in OPA/Al/PVC/Al contenenti:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

Eventuali quantità di medicinale inutilizzato devono essere smaltite in osservanza con le vigenti normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134014

"10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134026

"10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134038

"10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134040

"10 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134053

"10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134065

"10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134077

"10 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134089

"10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134091

"10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134103

"10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n.

041134178

"10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134115

"10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134127

"10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134139

"10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134141

"10 mg compresse rivestite con film" 140 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134154

"10 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 041134166

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03/09/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2019