RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONTELUKAST DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film
Per adulti e adolescenti dai 15 anni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita di MONTELUKAST DOC Generici 10 mg contiene montelukast sodico equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipienti con effetti noti: di lattosio monoidrato (89.30 mg), di Lecitina (soia) (0.12 mg) e sodio per compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda biconvessa di colore beige.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MONTELUKAST DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film è indicato per adulti e adolescenti dai 15 anni per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β-adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma.
Nei pazienti asmatici per cui è indicato per l'asma, MONTELUKAST DOC Generici 10 mg compresse rivestite può essere utilizzato anche per il trattamento sintomatico della rinite allergica.

MONTELUKAST DOC Generici 10 mg 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 gli adulti dai 15 anni di età in su con asma, o con asma e rinite allergica stagionale concomitante, è di una compressa da 10 mg al giorno, assunta alla sera.

Raccomandazioni generali:
L'effetto terapeutico di MONTELUKAST DOC Generici sui parametri di controllo dell'asma si rende evidente entro un giorno. MONTELUKAST DOC Generici può essere assunto con o senza cibo. Avvisare il paziente di continuare ad assumere MONTELUKAST DOC Generici anche quando l'asma è sotto controllo, così come durante i periodi di peggioramento dell'asma. MONTELUKAST DOC Generici non deve essere usato in concomitanza con altri prodotti contenenti il medesimo principio attivo, montelukast.

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

Terapia con MONTELUKAST DOC Generici in relazione ad altri trattamenti per l'asma
MONTELUKAST DOC Generici può essere aggiunto al regime terapeutico in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria
MONTELUKAST DOC Generici può essere usato come terapia aggiuntiva laddove i corticosteroidi per via inalatoria in aggiunta agli agonisti β-adrenergici ad azione rapida da usare "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato. MONTELUKAST DOC Generici non è una terapia sostitutiva dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Altri dosaggi e forme farmaceutiche:
Sono disponibili compresse rivestite con film da 10 mg per adulti e adolescenti dai 15 anni di età.
Sono disponibili compresse masticabili da 5 mg per pazienti pediatrici tra i 6 e i 14 anni di età.
Sono disponibili compresse masticabili da 4 mg per pazienti pediatrici tra i 2 e i 5 anni di età.

Modo di somministrazione:
Per uso orale.
La compressa deve essere ingerita con una quantità di liquido sufficiente (p.es. un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvisare il paziente di non usare mai montelukast per via orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere a portata di mano gli appropriati farmaci salvavita comunemente usati in tali condizioni. Nel caso di un attacco acuto si deve usare un agonista β-adrenergico per via inalatoria. Nel caso il paziente abbia bisogno di più inalazioni di agonista β-adrenergico a breve durata d'azione rispetto al solito, deve rivolgersi al medico curante non appena possibile.

Montelukast non deve essere usato in sostituzione della terapia corticosteroidea per via inalatoria o per via orale.

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

In rari casi, i pazienti in terapia con farmaci anti-asma che includono il montelukast possono manifestare una eosinofilia sistemica, che talvolta si manifesta con le caratteristiche cliniche della vasculite analoga a quella della sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi in genere, ma non sempre, sono stati associati alla riduzione o all'interruzione della terapia orale con corticosteroidi. La possibilità che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni possano essere associati alla comparsa della sindrome di Churg-Strauss non può essere 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.

In tutti i gruppi di età che assumono montelukast sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici come modifiche del comportamento, depressione e tendenza al suicidio (vedere paragrafo 4.8). I sintomi possono essere gravi e continuare se il trattamento non è interrotto. Pertanto, la terapia con montelukast deve essere interrotta se durante il trattamento si verificano sintomi neuropsichiatrici. Avvisare i pazienti e/o gli operatori sanitari di prestare attenzione agli eventi neuropsichiatrici e istruirli a informare il proprio medico se si verificano queste modifiche nel comportamento.

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

Il medicinale contiene lattosio.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Il medicinale contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

I prodotti dietetici a base di soia sono noti per provocare reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi, in persone allergiche alla soia. I pazienti con un'allergia nota alle proteine delle arachidi presentano un aumentato rischio di gravi reazioni alle preparazioni a base di soia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Montelukast può essere somministrato con altri farmaci comunemente impiegati nella profilassi e nel trattamento cronico dell'asma. In studi di interazione farmacologica, 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. Dato che montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9, usare cautela, specie nei bambini, qualora si somministri montelukast in concomitanza ad induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9, come la fenitoina, il fenobarbital e la rifampicina.

Interazioni di montelukast con altri medicinali
Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP2C8. Dati provenienti da uno studio clinico di interazione farmacologica con montelukast e rosiglitazone (un substrato utilizzato come test rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno tuttavia dimostrato che montelukast non inibisce il CYP2C8 *in vivo*. Non si prevede pertanto che montelukast alteri notevolmente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es.: paclitaxel, rosiglitazone e repaglinide).

Studi in vitro hanno mostrato che montelukast è un substrato di CYP 2C8 e, in misura meno significativa, di 2C9 e 3A4. In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco che includeva montelukast e gemfibrozil (un inibitore di CYP 2C8 e 2C9), gemfibrozil ha aumentato l'esposizione sistemica a montelukast di 4,4 volte. Non è richiesto nessun aggiustamento del dosaggio di montelukast in caso di co-somministrazione con gemfibrozil o con altri potenti inibitori di CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole di un potenziale aumento di reazioni avverse.

In base a dati in vitro, non sono previste interazioni farmacologiche importanti con inibitori meno potenti di CYP 2C8 (per esempio trimetoprim). La co-somministrazione di montelukast con itraconazolo, un potente inibitore di CYP 3A4, non ha portato ad un aumento significativo dell'esposizione sistemica a montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale.
I dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non suggeriscono l'esistenza di una relazione causale fra montelukast e le malformazioni (difetti agli arti) raramente segnalate nell'esperienza post-marketing mondiale.
MONTELUKAST DOC Generici 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 umano.

MONTELUKAST DOC Generici può essere usato durante l'allattamento solo se ritenuto chiaramente essenziale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non si ritiene che montelukast interferisca con la capacità di guidare veicoli o con l'uso di macchinari.
Tuttavia, in casi molto rari, alcune persone hanno riferito sonnolenza o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Montelukast è stato valutato negli studi clinici come segue:

- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età ≥ 15 anni
- Compresse rivestite con film da 10 mg su circa 400 pazienti asmatici adulti di età ≥ 15 anni con rinite allergica stagionale.
- Compresse masticabili da 5 mg in circa 1.750 pazienti pediatrici asmatici dai 6 ai 14 anni.
- Compresse masticabili da 4 mg in 851 pazienti pediatrici dai 2 ai 5 anni.

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

Classificazione per organi e sistemi	Pazienti Adulti da 15 anni in su (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici da 6 a 14 anni (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)
Patologie del sistema nervoso	cefalea	cefalea	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale		dolore addominale
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione			sete

Con il proseguimento della terapia in studi clinici fino a 2 anni su di un limitato numero di pazienti adulti e fino a 6 mesi su pazienti pediatrici di età compresa fra 6 e 14 anni, il profilo di sicurezza non si è modificato.
Complessivamente sono stati trattati con montelukast 502 pazienti pediatrici di età compresa fra 2 e 5 anni 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.

Durante la fase post – marketing sono state osservate le seguenti reazioni avverse:
Le reazioni avverse segnalate nell'utilizzo post-marketing sono elencate sotto nella tabella in base alla classificazione Sistema Organo e alla Terminologia specifica dell'Esperienza Avversa. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base degli specifici studi clinici.

Classificazione Sistema Organo	Terminologia dell'Esperienza Avversa	Categoria di frequenza*
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore†	Molto comune

Patologie del sistema emolinfopoietico	Aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi	Non comune
	Infiltrazione eosinofila a livello epatico	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Sogni anormali inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione che comprende comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	Tremore	Raro
	Allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamenti suicidi (tendenza al suicidio), disfemia	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Non comune
	Sindrome di Churg-Strauss (CSS) (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea‡, nausea‡, vomito‡	Comune
	Bocca secca, dispepsia	Non comune
Patologie epatobiliari	Livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	Epatite (compreso il danno epatico colestatico, epatocellulare, e di tipo misto)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea‡	Comune
	Ecchimosi, orticaria, prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso	Artralgia, mialgia inclusi crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia‡	Comune
	Astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
*Categoria di frequenza: definita per ciascuna terminologia dell'Esperienza Avversa in base all'incidenza riportata nei data base degli studi clinici: Molto comune (≥1/10), Comune (da ≥1/100 a <1/10), Non comune (da ≥1/1000 a <1/100), Raro (da ≥1/10000 a <1/1000), Molto raro (<1/10000). †Questa esperienza avversa, riportata come Molto Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata riportata come Molto Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici. ‡Quest'esperienza avversa, riportata come Comune nei pazienti che hanno ricevuto montelukast, è stata riportata come Comune anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo negli studi clinici.		

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. In studi sull'asma cronico, 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. Esse includono segnalazioni in adulti e bambini con dosaggi fino a 1000 mg (circa 61 mg/kg in un bambino di 42 mesi). I reperti 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 sono state in linea con il profilo di sicurezza di montelukast e hanno incluso dolore addominale, sonnolenza, sete, cefalea, vomito ed iperattività psicomotoria.

Trattamento

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: ALTRI FARMACI PER LE SINDROMI OSTRUTTIVE DELLE VIE RESPIRATORIE PER USO SISTEMICO, Antagonisti dei recettori leucotrienici
Codice ATC: R03D C03

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

Effetti farmacodinamici
Montelukast è un composto attivo per via orale, che si lega con elevata affinità e selettività al recettore CysLT1. Negli studi clinici, montelukast a bassi dosaggi, come 5 mg, inibisce la broncocostrizione causata dall'inalazione di LTD_4. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione orale. L'effetto broncodilatatore causato da un agonista beta-adrenergico è stato additivo a quello prodotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la fase precoce sia quella tardiva della broncocostrizione causata dall'esposizione all'antigene. Montelukast, rispetto al placebo, ha diminuito gli eosinofili nel circolo periferico sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici. In uno studio separato, il trattamento con montelukast ha significativamente ridotto gli eosinofili delle vie respiratorie (come risultato dall'esame dell'espettorato) e nel sangue periferico, durante il miglioramento del controllo clinico dell'asma.

Efficacia e sicurezza clinica
In studi negli adulti vs placebo, è stato dimostrato che montelukast, 10 mg una volta al giorno, migliora significativamente il FEV_1 al mattino (variazioni dal basale 10,4% vs 2,7%), il picco di flusso espiratorio (peak expiratory flow rate 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 che montelukast è in grado di fornire un effetto clinico additivo a quello indotto dal corticosteroide per via inalatoria (variazioni percentuali dal basale per beclometasone per via inalatoria più montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 5,43% vs 1,04% e dell'uso di agonisti β-adrenergici: -8,70% vs 2,64%). E' stato dimostrato che la risposta iniziale a montelukast è stata più rapida rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno, somministrati mediante un apparecchio distanziatore), sebbene durante l'intero periodo di studio di dodici settimane il beclometasone abbia fornito un maggiore effetto medio (variazioni percentuali dal basale per montelukast vs beclometasone rispettivamente del FEV_1: 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_1 di circa l'11% o più rispetto al basale, mentre circa il 42% dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

Uno studio clinico è stato condotto per valutare l'uso del montelukast nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale nei pazienti asmatici adulti dai 15 anni in su con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, montelukast 10 mg compresse in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo, rispetto al placebo, del punteggio dei sintomi giornalieri della rinite. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media del punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti e prurito al naso) e del punteggio dei sintomi notturni (media di congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e punteggio relativo ai risvegli notturni). Anche le valutazioni globali della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, sono risultate migliorate in misura significativa rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia sull'asma non è stato un obiettivo primario di questo studio.

In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici da 6 a 14 anni di età, montelukast 5 mg una volta al giorno, paragonato con il placebo, ha migliorato significativamente la funzione respiratoria (variazione dal basale del FEV_1 8,71% vs 4,16%; variazione dal basale del PEFR antimeridiano 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 (EIB: exercise-induced bronchoconstriction) (riduzione massima del FEV_1: 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo di recupero del FEV_1 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 EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine su pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV_1: 18,27% vs 26,11%; tempo di recupero del FEV_1 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 mono-somministrazione giornaliera.

In pazienti asmatici sensibili all'aspirina, che ricevevano un trattamento concomitante con corticosteroidi per via inalatoria e/o per via orale, il trattamento con montelukast, rispetto al placebo, ha determinato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (variazioni percentuali dal basale del FEV_1: 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 è 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 media dopo somministrazione orale è del 64%. Biodisponibilità orale e C_{max} non sono influenzate da un pasto standard. Sicurezza ed efficacia sono state dimostrate in studi clinici dove le compresse rivestite con film da 10 mg venivano somministrate indipendentemente dalla programmazione dei tempi di assunzione del cibo.

Per le compresse masticabili da 5 mg, la C_{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 è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di montelukast allo steady-state 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 è ampiamente metabolizzato. In studi effettuati con dosaggi terapeutici, la concentrazione plasmatica dei metaboliti di montelukast non era rilevabile 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 nell'effetto terapeutico di montelukast è minimo.

Eliminazione:

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

Caratteristiche dei pazienti:

Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio negli anziani o nei pazienti con insufficienza epatica lieve-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 del dosaggio in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati di farmacocinetica con montelukast in pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh >9).
A dosaggi elevati di montelukast (20 - 60 volte la dose raccomandata nell'adulto) 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 tossicità sull'animale sono state osservate alterazioni biochimiche sieriche di natura lieve e transitoria di SGPT (ALT), glucosio, fosforo e trigliceridi. I segni di tossicità nell'animale erano: aumento della salivazione, sintomi gastrointestinali, perdita di feci e squilibrio elettrolitico. Questi si sono verificati a dosaggi che fornivano un'esposizione sistemica >17 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nella scimmia gli effetti indesiderati sono comparsi a partire da dosaggi di 150 mg/kg/die (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico). In studi sull'animale, montelukast non ha alterato la fertilità e la capacità riproduttiva ad un'esposizione sistemica eccedente l'esposizione sistemica clinica di oltre 24 volte. Nello studio sulla fertilità 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. In studi sul coniglio è stata osservata un'incidenza più elevata di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo ad un'esposizione sistemica >24 volte quella osservata con il dosaggio clinico. Nel ratto non sono state osservate anormalità. E' 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, la dose massima testata (15.000 mg/m2 e 30.000 mg/m2 in topi e ratti, rispettivamente). La dose è equivalente a 25.000 volte la dose umana raccomandata negli adulti (in base ad un peso di 50 kg per un paziente adulto).

E' stato visto che nel topo montelukast a dosaggi fino a 500 mg/kg/die (circa 200 volte l'esposizione sistemica osservata con il dosaggio clinico) non ha determinato fototossicità ai raggi UVA, UVB o allo spettro visibile della luce.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina,
Croscarmellosa sodica,
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Opadry AMB TAN (80W27179) composto da:

- Polivinil alcol
- Titanio diossido (E171)
- Talco
- Ferro ossido giallo (E172)
- Lecitina
- Gomma Xanthan
- Ferro ossido rosso (E172)
- Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in confezione da 28 compresse.
Confezionate in blister PA/ALL/PVC – alluminio confezionati in astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121Milano
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MONTELUKAST DOC Generici - 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PA/ALL/PVC/AL AIC 040368021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2012
Data del rinnovo più recente: Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024