

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene montelukast sodico, equivalente a 10 mg di montelukast.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 89,0 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore da beige a giallo chiaro, quadrate, con bordi arrotondati, rivestite con film, con impresso "M10" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Montelukast Ranbaxy è indicato nel trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva nei pazienti a partire da 15 anni di età in su, affetti da asma persistente da lieve a moderata non adeguatamente controllati con corticosteroidi per inalazione, e nei quali i β -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno", non offrono un adeguato controllo clinico dell'asma. Nei pazienti asmatici nei quali Montelukast Ranbaxy è indicato per l'asma, Montelukast Ranbaxy può anche alleviare i sintomi della rinite allergica stagionale.

Montelukast Ranbaxy è anche indicato nella profilassi dell'asma dove predomini la componente della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Raccomandazioni generali

L'effetto terapeutico di Montelukast Ranbaxy sui parametri di controllo dell'asma si manifesta entro un giorno. Montelukast Ranbaxy può essere assunto con o senza cibo. È necessario raccomandare ai pazienti di continuare ad assumere Montelukast Ranbaxy anche se l'asma è sotto controllo, così come nei periodi di aggravamento. Montelukast Ranbaxy non deve essere assunto in concomitanza con altri medicinali che contengono lo stesso principio attivo, montelukast.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani o nei pazienti con insufficienza renale o con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata. Non vi sono dati disponibili nei pazienti con insufficienza epatica grave. La dose è la stessa nei pazienti di sesso maschile e femminile.

Montelukast sodico non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali che contengono lo stesso principio attivo, montelukast.

Terapia con Montelukast Ranbaxy in rapporto ad altri trattamenti per l'asma

Montelukast Ranbaxy può essere aggiunto al regime di trattamento in atto del paziente.

Corticosteroidi per via inalatoria

Il trattamento con Montelukast Ranbaxy può essere impiegato come terapia aggiuntiva nei pazienti nei quali i corticosteroidi per inalazione insieme ai β -agonisti a breve durata d'azione "al bisogno", non offrono un adeguato controllo clinico. Montelukast Ranbaxy non deve essere assunto in sostituzione dei corticosteroidi per inalazione (vedere paragrafo 4.4).

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere avvisati di non usare mai montelukast orale per il trattamento degli attacchi acuti di asma e di tenere sempre a portata di mano il trattamento abituale da usare al bisogno in tali condizioni. In caso di un attacco acuto si deve usare un β -agonista per inalazione a breve durata d'azione. Se rispetto al solito i pazienti necessitano di più inalazioni di β -agonisti a breve durata d'azione, devono rivolgersi al medico non appena possibile.

Montelukast non deve essere assunto in sostituzione dei corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

Non vi sono dati che dimostrino la possibilità di ridurre i corticosteroidi orali quando si somministra in concomitanza montelukast.

In rari casi, i pazienti in trattamento con farmaci anti-asma, compreso montelukast, possono manifestare eosinofilia sistemica, che a volte si manifesta con segni clinici di vasculite compatibili con la sindrome di Churg-Strauss, una condizione spesso trattata con la terapia sistemica corticosteroidea. Questi casi sono stati talvolta associati alla riduzione o alla sospensione della terapia corticosteroidea orale. Sebbene non sia stata stabilita un'associazione causale con l'antagonista del recettore del leucotriene, i medici devono vigilare sulla comparsa, nei loro pazienti, di eosinofilia, eruzione vasculitica, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache e/o neuropatia. I pazienti che presentano questi sintomi devono essere riesaminati e il loro regime di trattamento rivalutato.

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

I pazienti con rari, problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) di montelukast è risultata diminuita del 40% circa nei soggetti che assumevano contemporaneamente fenobarbitale. Poiché montelukast viene metabolizzato dal CYP 3A4, 2C8 e 2C9 è necessaria cautela, soprattutto nei bambini, quando si somministra montelukast con farmaci induttori del CYP 3A4, 2C8 e 2C9 come fenitoina, fenobarbitale e rifampicina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un potente inibitore del CYP 2C8. Tuttavia, dati di uno studio di interazione farmacologica condotto con montelukast e rosigitazione (un substrato campione rappresentativo dei medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8) hanno dimostrato che montelukast non inibisce il CYP 2C8 *in vivo*. Perciò non si prevede che montelukast alteri marcatamente il metabolismo dei medicinali metabolizzati da questo enzima (es. paclitaxel, rosigitazione e repaglinide).

Studi *in vitro* hanno mostrato che montelukast è un substrato del CYP 2C8 e , in misura meno significativa, del 2C9 e del 3A4. In uno studio di interazione farmacologica condotto con montelukast e gemfibrozil (un inibitore sia del CYP 2C8 che del 2C9), il gemfibrozil ha aumentato di 4,4 volte l'esposizione sistemica di montelukast. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di routine di montelukast dopo la somministrazione concomitante con gemfibrozil o altri potenti inibitori del CYP 2C8, ma il medico deve essere consapevole della possibilità di un aumento delle reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, dal punto di vista clinico non sono previste interazioni importanti con gli inibitori meno potenti del CYP 2C8 (ad esempio trimetoprim). La somministrazione concomitante di montelukast e itraconazolo, un forte inibitore del CYP 3A4, non ha determinato un significativo aumento dell'esposizione sistemica di montelukast.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Studi su animali non indicano effetti dannosi sulla gravidanza o lo sviluppo embrionofetale.

Dati limitati disponibili nelle banche dati sulla gravidanza non indicano una correlazione di causalità tra montelukast e le malformazioni (ad es. difetti degli arti) segnalate in rari casi in nell'esperienza post-marketing mondiale.

Montelukast Ranbaxy può essere usato durante la gravidanza solo se ritenuto chiaramente essenziale.

Allattamento

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

Montelukast Ranbaxy 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 ci si aspetta che montelukast influisca sulla capacità del paziente di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in casi molto rari, alcuni pazienti 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 in circa 4.000 pazienti adulti asmatici di età pari e superiore ai 15 anni
- compresse rivestite con film da 10 mg in circa 400 pazienti adulti asmatici di età pari e superiore ai 15 anni con rinite allergica stagionale
- compresse masticabili da 5 mg in circa 1750 pazienti asmatici di età compresa tra 6 e 14 anni

Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco negli studi clinici sono state riportate comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) nei pazienti asmatici trattati con montelukast e con un'incidenza superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Pazienti adulti di età pari e superiore ai 15 anni (due studi di 12 settimane; n=795)	Pazienti pediatrici tra 6 e 14 anni (uno studio di 8 settimane; n=201) (due studi di 56 settimane; n=615)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Cefalea
Patologie gastrointestinali	dolore addominale	

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

Reazioni avverse successive alla commercializzazione

Le reazioni avverse riportate nell'uso successivo alla commercializzazione, sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la terminologia specifica nella tabella sottostante. Le frequenze sono state valutate sulla base dei relativi studi clinici.

Classificazione per sistemi	Reazioni avverse	Frequenza *
<i>Infezioni e infestazioni</i>	infezioni delle vie respiratorie superiori†	Molto comune
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	aumentata tendenza al sanguinamento	Raro
<i>Disturbi del sistema</i>	reazioni di ipersensibilità	Non comune

<i>immunitario</i>	compresa anafilassi	
	infiltrazione eosinofila del fegato	Molto raro
<i>Disturbi psichiatrici</i>	alterazioni dell'attività onirica compresi incubi, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione compresi comportamento aggressivo o ostilità, depressione	Non comune
	tremore	Raro
	allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida (propensione al suicidio)	Molto raro
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	capogiri, sonnolenza, parestesia/ipoestesia, convulsioni	Non comune
<i>Patologie cardiache</i>	palpitazioni	Raro
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	epistassi	Non comune
	sindrome di Churg-Strauss (SCS) (vedere paragrafo 4.4).	Molto raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	diarrea†, , nausea†, vomito†	Comune
	bocca secca, dispepsia	Non comune
<i>Patologie epatobiliari</i>	livelli elevati delle transaminasi sieriche (ALT, AST)	Comune
	epatite (compresa epatite colestatica, epatocellulare e lesione al fegato di tipo misto)	Molto raro
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	eruzione cutanea‡	Comune
	contusione, orticaria, prurito	Non comune
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Molto raro
<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>	artralgia, mialgia compresi crampi muscolari	Non comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	piressia‡	Comune
	astenia/affaticamento, malessere, edema	Non comune
<p>* Frequenza: definita per ogni termine dall'incidenza riportata nel data base degli studi clinici: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 - < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000 - < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$).</p> <p>† Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Molto Comune in pazienti trattati con montelukast, è stata anche riportata come Molto Comune in pazienti trattati con placebo.</p> <p>‡ Questa reazione avversa, riportata negli studi clinici come Comune in pazienti trattati con montelukast, è stata anche riportata come Comune in pazienti trattati con placebo.</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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con montelukast. Negli studi sull'asma cronico, montelukast è stato somministrato a pazienti adulti a dosi fino a 200 mg al giorno per 22 settimane e, in studi a breve termine, fino a 900 mg al giorno per una settimana circa senza eventi avversi clinicamente rilevanti.

Nelle esperienze successive alla commercializzazione e negli studi clinici con montelukast vi sono state segnalazioni di sovradosaggio acuto, tra le quali segnalazioni in adulti e bambini con dosi fino a 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 nei pazienti adulti e pediatrici. Nella maggior parte delle segnalazioni di sovradosaggio non sono state segnalate esperienze avverse. Le esperienze avverse osservate più frequentemente erano compatibili con il profilo di sicurezza di montelukast e comprendevano dolore addominale, sonnolenza, sete, mal di testa, vomito e iperattività psicomotoria.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Codice ATC: R03D C03

I cisteinil leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sono potenti eicosanoidi infiammatori rilasciati da diverse cellule, tra le quali i mastociti e gli eosinofili. Questi importanti mediatori pro-asmatici si legano ai recettori dei cisteinil leucotrieni (CysLT). Il recettore del CysLT di tipo 1 è presente nelle vie aeree nell'uomo (comprese le cellule muscolari lisce e i macrofagi delle vie aeree) e in altre cellule pro-infiammatorie (compresi gli eosinofili e certe cellule staminali mieloidi). I CysLT sono stati messi in relazione con la fisiopatologia dell'asma e della rinite allergica. Nell'asma, tra gli effetti mediati dai leucotrieni, vi sono la broncocostrizione, la secrezione mucosa, la permeabilità vascolare e il reclutamento degli eosinofili. Nella rinite allergica, i CysLT vengono rilasciati dalla mucosa nasale dopo esposizione all'allergene nel corso delle reazioni sia della fase precoce che di quella tardiva e sono associati ai sintomi della rinite allergica. L'esposizione intranasale ai CysLT ha indotto un incremento della resistenza nelle vie aeree nasali e dei sintomi di ostruzione nasale.

Montelukast è un composto attivo per via orale che si lega con elevata affinità e selettività al recettore del CysLT₁. Negli studi clinici, montelukast inibisce la broncocostrizione indotta dall'inalazione di LTD_4 già alla dose di 5 mg. La broncodilatazione è stata osservata entro 2 ore dalla somministrazione per via orale. L'effetto broncodilatativo indotto da un β -agonista è risultato additivo rispetto a quello indotto da montelukast. Il trattamento con montelukast ha inibito sia la broncocostrizione in fase precoce che quella in fase tardiva indotte

dall'esposizione all'antigene. Rispetto al placebo, montelukast ha ridotto gli eosinofili nel sangue periferico in pazienti adulti e pediatrici. In un altro studio, il trattamento con montelukast ha ridotto significativamente gli eosinofili nelle vie aeree (valutazione effettuata nell'escreato) e nel sangue periferico, migliorando il controllo clinico dell'asma.

Negli studi sugli adulti, rispetto al placebo, montelukast alla dose di 10 mg una volta al giorno ha mostrato miglioramenti significativi del FEV₁ al mattino (10,4% vs 2,7% di variazione rispetto al valore iniziale), della velocità del picco di flusso espiratorio (PEFR, *peak expiratory flow rate*) antimeridiano (24,5 l/min vs 3,3 l/min di variazione rispetto al valore iniziale) e una riduzione significativa dell'uso complessivo dei β-agonisti (-26,1% vs -4,6% di variazione rispetto al valore iniziale). Il miglioramento del punteggio dei sintomi dell'asma durante il giorno e la notte riportati dai pazienti è risultato significativamente migliore rispetto a quello ottenuto con il placebo.

Gli studi negli adulti hanno dimostrato la capacità di montelukast di aggiungere il proprio effetto clinico a quello del corticosteroide per via inalatoria (% di variazione rispetto al valore iniziale rispettivamente per beclometasone per via inalatoria + montelukast vs beclometasone, per il FEV₁: 5,43% vs 1,04%; uso del β-agonista: -8,70% vs 2,64%). Rispetto al beclometasone per via inalatoria (200 µg due volte al giorno con dispositivo spaziatore), montelukast ha mostrato una maggiore rapidità della risposta iniziale, anche se nell'arco delle 12 settimane dello studio il beclometasone ha fornito un effetto terapeutico medio più consistente (% di variazione rispetto al valore iniziale rispettivamente per montelukast vs beclometasone, per il FEV₁: 7,49% vs 13,3%; uso del β-agonista: -28,28% vs -43,89%). Tuttavia, rispetto al beclometasone, una percentuale elevata di pazienti trattati con montelukast ha ottenuto risposte cliniche simili (es. il 50% dei pazienti trattati con beclometasone ha ottenuto un miglioramento del FEV₁ di circa l'11% o più rispetto al valore iniziale, mentre il 42% circa dei pazienti trattati con montelukast ha ottenuto la stessa risposta).

È stato condotto uno studio clinico per valutare montelukast come trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale in pazienti asmatici adulti di età superiore ai 15 anni con rinite allergica stagionale concomitante. In questo studio, le compresse di montelukast da 10 mg somministrate una volta al giorno hanno determinato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio dei sintomi giornalieri della rinite, rispetto al placebo. Il punteggio dei sintomi giornalieri della rinite è la media tra il punteggio dei sintomi nasali diurni (media di congestione nasale, rinorrea, starnuti, prurito nasale) e quello dei sintomi notturni (media del punteggio per congestione nasale al risveglio, difficoltà ad addormentarsi e risvegli durante la notte). È stato osservato un miglioramento significativo delle valutazioni complessive della rinite allergica da parte dei pazienti e dei medici, rispetto al placebo. La valutazione dell'efficacia nei confronti dell'asma non era un obiettivo principale di questo studio.

In uno studio di 8 settimane su pazienti pediatriche tra 6 e 14 anni di età, 5 mg di montelukast una volta al giorno hanno migliorato significativamente, rispetto al placebo, la funzione respiratoria (FEV₁ 8,71% vs 4,16% di variazione rispetto al valore iniziale; PERF antimeridiano 27,9 l/min vs 17,8 l/min di variazione rispetto al valore iniziale) e ridotto l'uso di β-agonisti "al bisogno" (-11,7% vs +8,2% di variazione rispetto al valore iniziale).

Una riduzione significativa della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (EIB, *exercise-induced bronchoconstriction*) è stata dimostrata in uno studio di 12 settimane negli

adulti (riduzione massima del FEV₁ 22,33% per montelukast vs 32,40% per il placebo; tempo al ritorno entro il 5% del valore iniziale del FEV₁ 44,22 min vs 60,64 min). Questo effetto è risultato costante durante tutto il periodo delle 12 settimane dello studio. Una riduzione dell'EIB è stata dimostrata anche in uno studio a breve termine in pazienti pediatrici (riduzione massima del FEV₁ 18,27% vs 26,11%; tempo al ritorno entro il 5% del valore iniziale del FEV₁ 17,76 min vs 27,98 min). In entrambi gli studi l'effetto è stato dimostrato al termine dell'intervallo tra le monosomministrazioni giornaliere.

Nei pazienti asmatici sensibili all'aspirina che assumevano in concomitanza corticosteroidi per inalazione e/o per via orale, il trattamento con montelukast ha determinato, rispetto al placebo, un miglioramento significativo del controllo dell'asma (FEV₁ 8,55% vs -1,74% di variazione rispetto al valore iniziale, e riduzione dell'uso complessivo di β -agonisti -27,78% vs 2,09% di variazione rispetto al valore iniziale).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale montelukast viene rapidamente assorbito. Per la compressa da 10 mg il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) si raggiunge in 3 ore (T_{max}) dopo somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 64%. La biodisponibilità orale e la C_{max} non subiscono l'influenza di un pasto standard. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in studi clinici nei quali la compressa da 10 mg è stata somministrata indipendentemente dall'orario di ingestione del cibo.

Per la compressa masticabile da 5 mg, la C_{max} si ottiene in 2 ore dalla somministrazione negli adulti a digiuno. La biodisponibilità orale media è del 73% e si riduce al 63% in presenza di un pasto standard.

Distribuzione

Montelukast è legato alle proteine plasmatiche per più del 99%. Il volume di distribuzione di montelukast allo stato stazionario è mediamente di 8-11 litri. Studi condotti nei ratti con montelukast radiomarcato indicano che la distribuzione attraverso la barriera emato-encefalica è minima. Inoltre, le concentrazioni del materiale radiomarcato a 24 ore dalla somministrazione sono risultate minime in tutti gli altri tessuti.

Biotrasformazione

Montelukast è ampiamente metabolizzato. In studi con dosi terapeutiche, le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di montelukast allo stato stazionario non sono rilevabili negli adulti e nei bambini.

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

Eliminazione

La clearance plasmatica di montelukast è mediamente di 45 ml/min negli adulti sani. A seguito di una somministrazione per via orale di montelukast radiomarcato, l'86% della radioattività è stato recuperato nell'esame delle feci nell'arco di 5 giorni e meno dello 0,2% è stato recuperato nelle urine. Associato alle stime sulla biodisponibilità orale di montelukast,

questo dato indica che montelukast e i suoi metaboliti sono escreti quasi esclusivamente per via biliare.

Caratteristiche dei pazienti

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi sulla tossicità animale sono state osservate nel siero alterazioni biochimiche di scarso rilievo e di tipo transitorio a carico di ALT, glucosio, fosforo e trigliceridi. Segni di tossicità negli animali sono stati un incremento della secrezione salivare, sintomi gastrointestinali, feci non formate e squilibrio ionico. Tali segni si sono manifestati a dosi tali da indurre un'esposizione sistemica pari a oltre 17 volte quella osservata con la dose clinica. Nelle scimmie, gli effetti avversi sono comparsi a partire dalla dose di 150 mg/kg al giorno (>232 volte l'esposizione sistemica osservata con la dose clinica). Negli studi sugli animali, con un'esposizione sistemica che superava di oltre 24 volte l'esposizione sistemica clinica, montelukast non ha influito sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva. Una lieve riduzione del peso corporeo dei piccoli è stata notata nello studio sulla fertilità femminile nei ratti alla dose di 200 mg/kg al giorno (> 69 volte l'esposizione sistemica clinica). Negli studi sui conigli, con un'esposizione sistemica > 24 volte l'esposizione clinica osservata con la dose clinica, è stata rilevata una maggiore incidenza di ossificazione incompleta rispetto al gruppo di controllo. Non sono state osservate anomalie nei ratti. È stato dimostrato che negli animali montelukast attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte.

A seguito di una singola somministrazione orale di montelukast sodico a dosi fino a 5000 mg/kg in topi e ratti (15.000 mg/m² e 30.000 mg/m² rispettivamente nei topi e nei ratti), la dose massima testata, non si sono verificati decessi. Questa dose corrisponde a 25.000 volte la dose umana giornaliera consigliata nell'adulto (riferita a un paziente adulto del peso di 50 kg).

Nei topi è stata accertata la non fototossicità di montelukast per gli UVA, gli UVB o lo spettro della luce visibile a dosi fino a 500 mg/kg al giorno (circa >200 volte rispetto all'esposizione sistemica).

Montelukast non è risultato mutageno nei test *in vitro* e *in vivo* né oncogeno nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato
Sodio croscarmellosio
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Rivestimento: Opadry Yellow 03B 52874 (ipromellosa, titanio diossido, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Poliammide/Al/PVC/Al

In confezioni da: 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631018

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631020

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 30 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631032

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 50 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631044

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631057

Montelukast Ranbaxy 10 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in blister PA/Al/PVC/Al
AIC n. 040631069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|

Agenzia Italiana del Farmaco