

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Sandoz 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene montelukast sódico equivalente a 10 mg de montelukast.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 84,7 mg de lactosa (monohidrato) y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubiertos con película, de color beige, redondo, biconvexo y liso en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β -agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. En aquellos pacientes asmáticos en los que montelukast está indicado para el asma, montelukast también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Montelukast también está indicado en la profilaxis del asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de 15 años de edad con asma, o con asma y rinitis alérgica estacional concomitante, es de un comprimido de 10 mg al día, que se tomará por la noche.

Forma de administración

Recomendaciones generales

El efecto terapéutico de montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Montelukast se puede tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que continúen tomando montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma. Montelukast no se debe utilizar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, montelukast.

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para hombres y mujeres.

Tratamiento con Montelukast comprimidos recubiertos con película en relación con otros tratamientos para el asma.

Montelukast se puede añadir al régimen de tratamiento actual del paciente.

Corticosteroides inhalados

El tratamiento con montelukast se puede utilizar como terapia adicional en los pacientes cuando el tratamiento con corticosteroides inhalados y agonistas β de acción corta "a demanda" no consigue un control clínico suficiente. No se deben sustituir de forma brusca los corticosteroides inhalados por montelukast (ver sección 4.4).

Existen comprimidos masticables de 5 mg disponibles para pacientes pediátricos de 6 a 14 años.

Población pediátrica

No dar montelukast 10 mg comprimidos recubiertos con película a niños menores de 15 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de montelukast 10 mg comprimidos recubiertos con película en niños menores de 15 años de edad.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 4 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 meses y 5 años de edad, existe una formulación en granulado de 4 mg.

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe indicar a los pacientes que no utilicen nunca montelukast oral para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación apropiada de rescate habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un β -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisaran más inhalaciones de las habituales de un β -agonista de acción corta.

No se deben sustituir de forma brusca los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se puedan reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast de forma conjunta.

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast, pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, que corresponden a los del síndrome de Churg-Strauss, una enfermedad que se trata frecuentemente con corticosteroides sistémicos. Estos casos a veces, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. Aunque no se ha establecido una relación causal con los

antagonistas de los receptores de leucotrienos, los médicos deben estar atentos a la aparición en sus pacientes de eosinofilia, erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

El tratamiento con montelukast no altera la necesidad de que los pacientes con asma sensible a la aspirina eviten tomar aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños que toman montelukast (ver sección 4.8). Los pacientes y los médicos deben estar atentos por si aparecen acontecimientos neuropsiquiátricos. Se deben dar instrucciones a los pacientes y/o cuidadores para que notifiquen a su médico si se producen estos cambios. Los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si se producen tales acontecimientos.

Este medicamento contiene lactosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast se puede administrar junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y en el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40% en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, 2C8 y 2C9, se debe tener cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre de forma conjunta con inductores de CYP 3A4, 2C8 y 2C9 tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un inhibidor potente de CYP 2C8. Sin embargo, datos procedentes de un ensayo clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

En estudios *in vitro* se ha demostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8 y, en menor medida, de 2C9 y 3A4. En un estudio de interacción farmacológica clínica con montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor tanto de CYP 2C8 como de 2C9), gemfibrozilo aumentó la exposición sistémica de montelukast en 4,4 veces. No se requieren ajustes rutinarios de la dosis de montelukast por la administración concomitante con gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico deberá prestar atención al posible aumento en los efectos adversos.

Basándose en los datos *in vitro*, no cabe esperar interacciones farmacológicas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (p. ej., trimetoprim). La administración concomitante de

montelukast con itraconazol, un inhibidor potente de CYP 3A4, no aumentó de forma significativa la exposición sistémica de montelukast.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a los efectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario.

Los limitados datos procedentes de las bases de datos en embarazos que hay disponibles no sugieren que exista una relación causal entre la administración de montelukast comprimidos y la aparición de malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

Montelukast comprimidos se puede usar durante el embarazo solo si se considera claramente necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si montelukast se excreta en la leche humana.

Montelukast comprimidos se puede usar en madres lactantes solo si se considera claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de montelukast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en ensayos clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4000 pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad o mayores.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores y con rinitis alérgica estacional y asma.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1750 pacientes pediátricos asmáticos de 6 a 14 años de edad.
- Los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.
- Los gránulos de 4 mg en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad.

Montelukast ha sido evaluado en un estudio clínico en pacientes con asma intermitente tal y como se detalla a continuación:

- Los gránulos y los comprimidos masticables de 4 mg en 1038 pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron notificadas de forma frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en pacientes asmáticos tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Clasificación por órganos y sistemas	Pacientes adultos de 15 años de edad y mayores	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14	Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años	Pacientes pediátricos de entre 6 meses y
--------------------------------------	--	---------------------------------------	---	--

	(dos ensayos de 12 semanas; n=795)	años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	de edad (un ensayo de 12 semanas; n=461) (un ensayo de 48 semanas; n=278)	2 años de edad (un ensayo de 6 semanas; n=175)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea		hipercinesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				asma
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal		dolor abdominal	diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				dermatitis eccematosa, erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sed	

En ensayos clínicos que incluyeron un número limitado de pacientes, se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 12 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, y no se observaron cambios.

En total, 502 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad recibieron tratamiento con montelukast durante al menos 3 meses, 338 durante 6 meses o más y 534 durante 12 meses o más. Con el tratamiento prolongado, el perfil de seguridad tampoco cambió en estos pacientes.

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad no varió con el tratamiento de hasta 3 meses.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el uso tras la comercialización se enumeran en la siguiente tabla, por Sistema de clasificación de órganos y por reacciones adversas específicas. Las categorías de frecuencia se estimaron en base a los ensayos clínicos relevantes.

Clasificación por órganos y sistemas	Término específico de la reacción adversa	Categoría de frecuencia*
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas [§]	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento de la frecuencia de hemorragias	Raras
	Trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis	Poco frecuentes
	Infiltración hepática eosinofílica	Muy raras

Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del sueño entre las que se incluyen: pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación que puede conllevar comportamiento agresivo u hostil, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor)	Poco frecuentes
	alteración de la atención, alteración de la memoria, tic	Raras
	Alucinaciones y pensamientos y comportamiento con tendencia suicida, disfemia, síntomas obsesivo-compulsivos	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Poco frecuentes
	Síndrome Churg-Strauss (CSS) (ver sección 4.4) Eosinofilia pulmonar	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{§§} , náuseas ^{§§} , vómitos ^{§§}	Frecuentes
	Sequedad de boca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuentes
	Hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica-hepatocelular y daño hepático mixto).	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^{§§}	Frecuentes
	Hematomas, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	Angioedema	Raras
	Eritema nodoso, eritema multiforme	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Enuresis en niños	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^{§§}	Frecuentes
	Astenia/fatiga, malestar, edema	Poco frecuentes
<p>*Categoría de frecuencia: definida para cada término específico de la reacción adversa por la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).</p> <p>[§] Esta reacción adversa, notificada como muy frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, se notificó también como muy frecuente en aquellos pacientes que estaban tomando placebo en los ensayos clínicos.</p> <p>^{§§} Esta reacción adversa, notificada como frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, se notificó también como frecuente en aquellos pacientes que estaban tomando placebo en los ensayos</p>		

clínicos.

*Categoría de frecuencia: rara

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En ensayos en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 meses de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron acordes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos.

Síntomas de sobredosis

En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia fueron acordes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Manejo de la sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con montelukast. Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos sistémicos para las enfermedades respiratorias obstructivas, antagonista de los receptores de leucotrienos

Código ATC: R03D C03

Mecanismo de acción

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores pro-asmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT). El receptor de leucotrienos tipo 1 (CysLT₁) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLT con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos durante las

reacciones de la fase temprana y tardía y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica. Se ha demostrado que la exposición intranasal con CysLTs aumenta la resistencia nasal de las vías respiratorias y los síntomas de la obstrucción nasal.

Efectos farmacodinámicos

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD₄ inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un β-agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías respiratorias (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoró el control clínico del asma.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV₁ a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7%, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de β-agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y -4,6%, respectivamente). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de β-agonistas: -8,70% frente a 2,64%). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μg dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3%; uso de β-agonistas: -28,28% y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50% de los pacientes tratados con beclometasona logró una mejoría del FEV₁ de alrededor del 11% o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42% de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

Se realizó un ensayo clínico para evaluar montelukast en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional concomitante. En este ensayo, los comprimidos de montelukast 10 mg, administrados una vez al día, demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice de Síntomas Diarios de Rinitis, comparados con placebo. El índice de Síntomas Diarios de Rinitis es el promedio del índice de los Síntomas Nasales Diurnos (media de congestión nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal) y el índice de Síntomas Nocturnos (media de índices de congestión nasal al despertarse, de dificultad al ir a dormir y de despertares nocturnos). Las evaluaciones globales de rinitis alérgica por pacientes y médicos mejoraron significativamente, comparadas con placebo. La evaluación de la eficacia en el asma no era un objetivo principal en este estudio.

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, mejoró significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV₁ respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFR matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β-agonistas "a demanda" (cambios de -11,7% y +8,2% respecto a los valores basales).

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV₁, 22,33% con montelukast y 32,40% con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV₁ basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del período de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes pediátricos (descensos máximos del FEV₁, 18,27 y 26,11%; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV₁ basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, orales o de ambos tipos, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV₁ respecto a los valores basales del 8,55% y -1,74% y disminución del uso total de β-agonistas de -27,78% en comparación con un 2,09% de cambio respecto al valor basal).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Tras la administración de los comprimidos de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C_{máx.}) se obtiene en 3 horas (T_{máx.}) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C_{máx.} no se ven afectadas por una comida estándar. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido recubierto con película de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

Tras la administración de los comprimidos masticables de 5 mg en adultos en ayunas la C_{máx.} se alcanza a las 2 horas. La biodisponibilidad oral media es del 73% y disminuye al 63% tras una comida estándar.

Distribución

Montelukast se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado estacionario de montelukast es en promedio de 8-11 litros. Los estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material radiomarcado 24 horas después de la dosis fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Biotransformación

Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado estacionario en adultos y niños.

Citocromo P450 2C8 es la enzima más importante en el metabolismo de montelukast. Además, CYP 3A4 y 2C9 pueden tener una contribución menor, a pesar de que itraconazol, un inhibidor de CYP 3A4 demostró que no cambia las variables farmacocinéticas de montelukast en individuos sanos que recibieron 10 mg diarios de montelukast. Sobre la base de resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación

El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recuperó en recogidas fecales de 5 días y <0,2% se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

Características en los pacientes

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis terapéutica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (>69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición

clínica sistémica observada con la dosis terapéutica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes tras la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5000 mg/kg en ratones y ratas (15.000 mg/m² y 30.000 mg/m² en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25 000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutagénico ni tumorigeno en las pruebas *in vitro* ni *in vivo* en especies de roedores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa tipo EF
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol povilínflico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 400
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se acondicionan en en blísteres de OPA/Al/PVC/Al acondicionados en envases de cartón.

Tamaños de envase: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72259

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020