

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Mylan 4 mg comprimidos masticables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido masticable contiene 2 mg de aspartamo (E-951).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos masticables.

Comprimidos blancos o blanquecinos, ovales, biconvexos, de 9,5 mm x 4,9 mm, con “M” grabado en un lado y “MS1” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast Mylan está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes de 2 a 5 años con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los beta-agonistas de acción corta “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma.

Montelukast Mylan también se puede utilizar como tratamiento alternativo a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para los pacientes de 2-5 años de edad, que no han tomado recientemente corticosteroides orales para el asma y han demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).

Montelukast Mylan también ayuda a prevenir la broncoconstricción provocada por el ejercicio en pacientes mayores de 2 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento se debe dar al niño bajo la supervisión de un adulto.

La dosificación para pacientes pediátricos de 2-5 años de edad es de un comprimido masticable de 4 mg al día, tomado por la noche.

No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Montelukast Mylan no se recomienda en menores de 2 años de edad. Los comprimidos se deben masticar antes de tragar. Para los niños que tienen problemas para tomar un comprimido masticable, pueden estar disponibles otras formas farmacéuticas, como una formulación en granulado.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando montelukast aunque su asma esté controlado, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis 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 varones y mujeres.

Montelukast Mylan como una opción alternativa de tratamiento a dosis bajas de corticosteroides inhalados para el asma leve persistente:

Montelukast no se recomienda como monoterapia en pacientes con asma persistente moderado. El uso de montelukast como una opción alternativa al tratamiento a dosis bajas de corticosteroides inhalados para niños con asma persistente leve, sólo debe considerarse para pacientes que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que requirieron el uso de corticosteroides orales y que han demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.1). El asma persistente leve se define cuando los síntomas de asma aparecen más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, los síntomas nocturnos se dan más de dos veces al mes, pero menos de una vez a la semana, la función pulmonar es normal entre episodios. Si no se logra un control satisfactorio del asma durante el seguimiento (por lo general el plazo es de un mes), debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional conforme recomienda el sistema escalonado para tratamiento del asma. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para valorar si su asma está controlado.

Montelukast Mylan como profilaxis del asma para pacientes de 2 a 5 años de edad en los que el componente predominante es la broncoconstricción inducida por ejercicio:

En pacientes de 2-5 años de edad, la broncoconstricción inducida por ejercicio puede ser la manifestación predominante de asma persistente que requiere tratamiento con corticoides inhalados. Los pacientes deben ser evaluados después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se logra una respuesta satisfactoria, debe considerarse un tratamiento adicional o diferente.

Tratamiento con Montelukast Mylan en relación con otros tratamientos para el asma:

Cuando el tratamiento con montelukast se utiliza como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados, éstos no deben sustituirse de forma brusca por montelukast (ver sección 4.4).

Están disponibles comprimidos de 10 mg para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores.

Población pediátrica

No administre Montelukast Mylan 4 mg comprimidos masticables a niños menores de 2 años de edad. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de los comprimidos masticables de montelukast 4 mg en niños menores de 2 años.

Están disponibles comprimidos masticables de 5 mg para los pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. Están disponibles comprimidos masticables de 4 mg para los pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

Forma de administración

Vía oral.

Si se toma junto con alimentos, Montelukast Mylan se debe tomar 1 hora antes o 2 horas después de comer.

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

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

No deben sustituirse 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 ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, que es una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos se han asociado algunas veces con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. Aunque no se ha establecido una relación causal con antagonistas de los receptores de leucotrienos, los médicos deben estar atentos a si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, 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.

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.

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

Montelukast Mylan contiene aspartamo y sodio

Este medicamento contiene 2 mg de aspartamo en cada comprimido.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y 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 (etinil estradiol/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, debe tenerse 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).

Los estudios *in vitro* han mostrado que montelukast es un sustrato de la CYP 2C8, y en un grado menos significativo, de la 2C9 y 3A4. En un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y gemfibrozil (un inhibidor de la CYP 2C8 y 2C9), este último aumentó la exposición sistémica de montelukast en 4,4 veces. No se necesita un ajuste de rutina de la dosis de montelukast tras la administración concomitante con gemfibrozil u otros inhibidores potentes de la CYP 2C8, pero el médico debe tener en cuenta la posibilidad de un aumento de las reacciones adversas.

En base a los datos *in vitro*, no se prevén interacciones farmacológicas de importancia clínica con inhibidores menos potentes de la CYP 2C8 (p. ej., trimetoprim). La administración concomitante de montelukast con itraconazol, un inhibidor potente de la CYP 3A4, no dio como resultado un aumento significativo en 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 embriofetal.

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 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 puede usarse durante el embarazo sólo 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 puede usarse durante la lactancia materna sólo 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 en pacientes con asma persistente, tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad.
- Los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

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

- Los comprimidos masticables y el granulado de 4 mg en 1.038 pacientes pediátricos de entre 6 meses y 5 años de edad.

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

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de 6-14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	Pacientes pediátricos de 2-5 años de edad (un ensayo de 12 semanas; n=461) (un ensayo de 48 semanas; n=278)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Cefalea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Dolor abdominal
Trastornos generales y del sitio 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 conjunto, 502 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con montelukast durante al menos 3 meses, 338 durante 6 meses o más, y 534 pacientes durante 12 meses o más. Con un tratamiento prolongado, el perfil de seguridad no cambió en estos pacientes.

Experiencia posterior a la comercialización

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas notificadas en el uso posterior a la comercialización mediante la clasificación de órganos del sistema y término de la experiencia adversa específica. Las categorías de frecuencia se estimaron en base a los correspondientes ensayos clínicos.

Clasificación de órganos del sistema	Término de la experiencia adversa	Categoría de frecuencia*
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria alta†	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	mayor tendencia a hemorragias	Rara
	trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia	Poco frecuentes
	infiltración hepática eosinofílica	Muy rara
Trastornos psiquiátricos	alteraciones del sueño, incluidas pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación, incluido el comportamiento agresivo o la hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluida la irritabilidad y la inquietud, temblor [§])	Poco frecuentes
	alteración de la atención, pérdida de memoria, tic	Raras
	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (tendencia suicida), síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	mareos, somnolencia, parestesia/hipoestesia,	Poco frecuentes

	convulsiones	
Trastornos cardíacos	palpitaciones	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis	Poco frecuente
	síndrome de Churg-Strauss (CSS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	diarrea [†] , náuseas [‡] , vómitos [‡]	Frecuentes
	boca seca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de las transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuente
	hepatitis (incluido el daño hepático colestásico, hepatocelular y de patrón mixto).	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea [†]	Frecuente
	hematoma, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	angioedema	Rara
	eritema nudoso, eritema multiforme	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, mialgia, incluidos calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	enuresis en niños	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia [†]	Frecuente
	astenia/cansancio, malestar general, edema	Poco frecuentes
<p>*Categoría de frecuencia: definida para cada término de reacción adversa por la incidencia comunicada en las bases de datos de los ensayos clínicos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).</p> <p>[†]Esta experiencia adversa, comunicada como muy frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, también se comunicó como muy frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.</p> <p>[‡]Esta experiencia adversa, comunicada como frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, también se comunicó como frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.</p> <p>[§] Categoría de frecuencia: Rara</p>		

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 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los informes de sobredosis, no hubo experiencias adversas.

Síntomas de sobredosis

Las experiencias adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Tratamiento 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: antagonistas del receptor de leucotrienos, **código ATC:** R03D C03.

Mecanismo de acción

Los leucotrienos cisteínicos (LTC_4 , LTD_4 y LTE_4) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteínicos (CysLT), que se encuentran en las vías respiratorias humanas y causan acciones en las mismas, incluyendo broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

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 LTD_4 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 beta-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 aéreas (determinados en el esputo). En pacientes adultos y pediátricos de 2 a 14 años de edad, montelukast comparado con el placebo, disminuyó los eosinófilos de la sangre periférica mejorando el control 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 FEV_1 por la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 frente a 2,7%) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 frente a 3,3 l/min), así como una reducción significativa del uso total de beta-agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 frente a -4,6%). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurna y nocturna notificada 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 FEV_1 respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast vs beclometasona fueron respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de beta-agonistas: -8,70% vs 2,64%). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μ g 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 FEV_1 respecto a los valores basales con montelukast vs beclometasona, respectivamente: 7,49 vs 13,3%; uso de beta-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 lograron una mejoría del FEV_1 de alrededor del 11% o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42% de los pacientes tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un estudio de 12 semanas, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, montelukast 4 mg una vez al día mejoró los parámetros de control del asma en comparación con el placebo, independientemente de la terapia de control concomitante (corticosteroides inhalados/nebulizados o cromoglicato sódico inhalado/nebulizado). El sesenta por ciento de los pacientes no estaban en ninguna

otra terapia controladora. Montelukast mejoró los síntomas diurnos (incluyendo tos, sibilancias, dificultad para respirar y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con el placebo. Montelukast también redujo "a demanda" el uso de beta-agonistas y corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con el placebo. Los pacientes que recibieron montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibieron placebo. El efecto del tratamiento se logró después de la primera dosis.

En un estudio de 12 meses de duración, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma leve y exacerbaciones episódicas, montelukast 4 mg una vez al día redujo de forma significativa ($p \leq 0,001$) la tasa anual de episodios de exacerbación de asma (EE) en comparación con el placebo (1,60 EE vs 2,34 EE, respectivamente), [EE se define como ≥ 3 días consecutivos con síntomas diurnos que requieren el uso de beta-agonistas o corticosteroides (orales o inhalados) u hospitalización por asma]. El porcentaje de reducción anual de tasa de EE fue de 31,9%, con un 95% IC de 16,9, 44,1.

En un estudio controlado con placebo en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 5 años de edad que tenían asma intermitente pero no persistente, se administró tratamiento con montelukast durante un periodo de más de 12 meses, bien como un régimen de tratamiento de 4 mg una vez al día o como series de ciclos de 12 días, cada uno de ellos empezados cuando se inició un episodio de síntomas intermitentes. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con montelukast 4 mg o placebo en el número de episodios de asma que acabaron en un ataque de asma, definido como un episodio de asma que requiere la utilización de recursos sanitarios tales como una visita no programada al médico, a urgencias o al hospital; o tratamiento con corticosteroides orales, intravenosos o intramusculares.

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, mejoraron significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 vs 4,16% del FEV₁ respecto a los valores basales; cambios de 27,9 vs 17,8 l/min del PEF_R matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de beta-agonistas "a demanda" (cambios de -11,7% vs +8,2% respecto a los valores basales).

En un estudio de 12 meses que comparó la eficacia de montelukast a la de fluticasona inhalada sobre el control del asma en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma persistente leve, montelukast no fue inferior a fluticasona en aumentar el porcentaje de días libres de rescate (DLR) del asma, la variable principal. Como promedio durante el período de tratamiento de 12 meses, el porcentaje de DLR del asma aumentó de 61,6 a 84,0 en el grupo de montelukast y de 60,9 a 86,7 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el aumento de la media en el porcentaje de DLR del asma fue estadísticamente significativa (-2,8 con un IC del 95% de 4,7, -0,9), pero dentro del límite predefinido para ser clínicamente no inferior.

Tanto montelukast como fluticasona también mejoraron el control del asma en las variables secundarias evaluadas durante el período de 12 meses de tratamiento:

VEF₁ aumentó de 1,83 L a 2,09 L en el grupo de montelukast y de 1,85 L a 2,14 L en el grupo de fluticasona. La diferencia entre los grupos en el aumento de la media del VEF₁ fue de -0,02 L con un IC del 95% de -0,06, 0,02. El aumento medio desde el inicio en el % del valor de FEV₁ fue del 0,6% en el grupo de tratamiento con montelukast, y del 2,7% en el grupo de tratamiento con fluticasona. La diferencia de LS para el cambio desde el valor basal al % predicho de FEV₁ fue significativa: -2,2% con un IC del 95% de -3,6, -0,7.

El porcentaje de días con el uso de beta-agonistas descendió de 38,0 a 15,4 en el grupo de montelukast y de 38,5 a 12,8 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el medio para que el porcentaje de días con el uso de beta-agonistas fue significativa: 2,7 con un IC del 95% de 0,9, 4,5.

El porcentaje de pacientes con un ataque de asma (un ataque de asma se define como un período de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada al

consultorio médico, a emergencias u hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y 25,6 en el grupo de fluticasona, el odds ratio (IC 95%) siendo significativo: igual a 1,38 (1,04, 1,84).

El porcentaje de pacientes con uso sistémico de corticosteroides (principalmente oral) durante el período del estudio fue del 17,8% en el grupo de montelukast y del 10,5% en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medianas de LS fue significativa: 7,3% con un 95% IC de 2,9; 11,7.

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 vs 32,40% con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV₁ basal, 44,22 min vs 60,64 min). 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 de entre 6 y 14 años de edad (descensos máximos del FEV₁, 18,27 vs 26,11%; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV₁ basal, 17,76 min vs 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 al ácido acetilsalicílico que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados y/o orales, 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% vs -1,74% y disminución del uso total de beta-agonistas de -27,78% vs un 2,09% de cambio respecto al valor basal).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se obtiene en 3 horas (T_{max}) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C_{max} 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.

Con el comprimido masticable de 5 mg, la C_{max} se alcanzó a las 2 horas de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73% y disminuye al 63% con una comida estándar.

Después de la administración del comprimido masticable de 4 mg a pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en ayunas, la C_{max} se alcanza 2 horas después de la administración. La C_{max} media es 66% mayor, mientras que la C_{min} media es menor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg.

Distribución

Montelukast se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio 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.

Metabolismo o Biotransformación

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

El citocromo P450 2C8 es la principal enzima en el metabolismo de montelukast. Además, las CYP 3A4 y 2C9 pueden tener una contribución menor, aunque itraconazol, un inhibidor de la CYP 3A4, mostró que no cambiaba las variables farmacocinéticas de montelukast en los sujetos 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 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.

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 5.000 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 en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Aspartamo (E-951)
Aroma de cereza (maltodextrina de maíz, alcohol benzil (E-1519), trietilcitrate (E-1505))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blísteres: 3 años
Frascos HDPE: 3 años. Una vez abierto utilizar en 100 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres PA/Aluminio/PE-Aluminio de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 o 200 comprimidos.

Blísteres perforados unidos PA/Aluminio/PE-Aluminio en estuche de cartón conteniendo 28 comprimidos masticables.

Frascos de HDPE blancos con tapón blanco opaco de PP, que contiene algodón absorbente y un desecante, conteniendo 28, 56, 100, 112, 200 y 500 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74806

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

Fecha de la primera autorización: 11/octubre/2011

Fecha de la última renovación: 18/octubre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2020