

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Viso Farmacéutica 4 mg comprimidos masticables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido masticable contiene 4,2 mg de montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.

Excipiente con efecto conocido

Aspartamo (E 951) 1,2 mg por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable

Blanco a blanquecino, 11 x 7,8 mm, ovalado, comprimidos biconvexos sin recubrimiento, con ‘G’ grabado en una cara, y ‘390’ en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes de entre 2 y 5 años de edad 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 también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).

Montelukast también está indicado en la profilaxis del asma para niños con 2 años de edad o mayores, cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. La dosis recomendada para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad es de un comprimido masticable de 4 mg al día, que se tomará por la noche. Los comprimidos deben ser masticados antes de tragarlos. Si se toma junto con alimentos, montelukast debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

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 controlada, 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 hombres y mujeres.

Montelukast como una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en asma persistente leve

No se recomienda montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderado. El uso de montelukast como una opción de tratamiento alternativa a dosis bajas de corticosteroides inhalados en niños con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no hayan tenido antecedentes recientes de ataques de asma graves que requirieran utilizar corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.1). El asma persistente leve se define como síntomas de asma más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, síntomas nocturnos más de dos veces al mes pero menos de una vez a la semana, función pulmonar normal entre episodios. Si durante el seguimiento no se alcanza un control del asma satisfactorio (por lo general en un mes), deberá valorarse la necesidad de un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional basado en el sistema escalonado del tratamiento del asma. Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para el control de su asma.

Montelukast como profilaxis del asma en pacientes de entre 2 y 5 años de edad cuando el componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio

En pacientes de entre 2 y 5 años de edad, la broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser la manifestación principal de asma persistente que requiere tratamiento con corticosteroides inhalados. Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Tratamiento con montelukast en relación con otros tratamientos para el asma

Cuando el tratamiento con montelukast se utilice como terapéutica adicional a los corticosteroides inhalados, no deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por montelukast (ver sección 4.4).

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores, existe una formulación de comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Población pediátrica

No administre Montelukast Viso Farmacéutica 4 mg comprimidos masticables a niños menores de 2 años.

La seguridad y eficacia de montelukast 4 mg comprimidos masticables en niños menores de 2 años no se ha establecido.

Los comprimidos masticables de 5 mg están disponibles para pacientes pediátricos de 6 a 14 años. Los gránulos de 4 mg están disponibles para pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben ser masticados antes de tragarlos.

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 β -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un β -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 raras ocasiones, 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 en ocasiones, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos los médicos deben estar atentos por 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

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.

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños que toman Montelukast Viso Farmacéutica (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 Viso Farmacéutica si se producen tales acontecimientos.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que cada comprimido masticable de 4 mg contiene fenilalanina en una cantidad equivalente a 0,674 mg de fenilalanina por dosis.

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 fármacos: 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 fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Estudios *in vitro* han mostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y de un modo significativamente menor, de 2C9, y 3A4. En estudio clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9), gemfibrozilo aumentó en 4,4 veces la exposición sistémica de gemfibrozilo. No es necesario ajustar la de dosis habitual de montelukast tras la administración con gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debe ser consciente de la posibilidad de un aumento de las reacciones adversas.

Basándose en datos *in vitro*, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (por ej. trimetoprim). La administración conjunta de montelukast con itraconazol, un inhibidor potente del CYP 3A4, no produjo 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 tras la 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 leche (ver sección 5.3). Se desconoce si los metabolitos de montelukast son excretados en la leche materna.

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, en casos muy raros, personas han notificado somnolencia o mareo (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado montelukast en estudios clínicos como se detalla a continuación:

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

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

- los gránulos y comprimidos masticables de 4 mg en 1.083 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 ($>1/100$ a $<1/10$) en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Clasificación por síntomas	Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	Pacientes pediátricos de entre 2 y 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	dolor abdominal		dolor abdominal

gastrointestinales			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			S ed

El perfil de seguridad no cambió con tratamientos prolongados en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, hasta 2 años para adultos y hasta 12 meses para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad.

Acumulativamente, 502 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años fueron tratados con montelukast durante al menos 3 meses, 338 durante 6 meses o más y 534 pacientes durante 12 meses o más. El perfil de seguridad no cambió tampoco en estos pacientes durante el tratamiento prolongado.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en postcomercialización se enumeran en la tabla más abajo por Sistemas de Clasificación de Órganos y por reacciones adversas específicas. Las Categorías de Frecuencias se estimaron basándose en ensayos clínicos relevantes:

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 ($\geq 1/10.000$) y No conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta†	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mayor posibilidad de hemorragia	Raras
Trastorno del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Poco frecuentes
	Infiltración eosinofílica hepática	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblores)	Poco frecuentes
	Alteración de la atención, alteración de la memoria	Raras
	Alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio), disfemia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones	Poco frecuentes
Trastorno cardíaco	Palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Poco frecuentes
	Síndrome de Churg-Strauss (CSS) (ver sección 4.4)	Muy raras
	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 lesión hepática de patrón mixto)	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción‡	Frecuentes
	Hematoma, 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 generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuentes
	Astenia/fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes
<p>‡Esta reacción adversa, descrita como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue descrita también como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos.</p> <p>‡Esta reacción adversa, descrita como Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue descrita también como Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos</p> <p>§Categoría de frecuencia: Rara</p>		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Website: 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 meses 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 casos de sobredosis no se produjeron reacciones 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.

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: Antagonistas de los receptores de leucotrienos.

Código ATC: R03D C03

Mecanismo de acción

Los leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 producen diversos efectos sobre ellas, incluidos 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 LTD₄ inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las dos 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 aéreas (determinados en el esputo). Montelukast, en comparación con el placebo, disminuyó los eosinófilos en la sangre periférica mejorando el control clínico del asma en pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 14 años de edad.

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 en la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 vs 2,7%), el flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 L/min vs 3,3 L/min), así como una reducción significativa del uso total de β-agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 vs -4,6%). 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 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 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 vs beclometasona, respectivamente: 7,49% vs 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 lograron 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).

En un estudio controlado con placebo, de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, montelukast 4 mg una vez al día mejoró los parámetros de control del asma en comparación con placebo independientemente del tratamiento control concomitante (corticosteroides nebulizados/inhalados o cromoglicato sódico nebulizado/inhalado). El 60% de los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento control. Montelukast mejoró los síntomas diurnos (incluyendo tos, jadeo,

problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con placebo. Montelukast también redujo significativamente el uso de agonistas β "a demanda" y de corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con placebo. Los pacientes en tratamiento con montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibían placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

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

En un estudio placebo-controlado en pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad que tuvieron asma intermitente pero no tuvieron asma persistente, el tratamiento con montelukast fue administrado durante un periodo de 12 meses, en un régimen de 4 mg al día o en series de 12 días que cada una empezó cuando apareció un episodio de síntomas intermitentes. No se observó diferencias significativas entre pacientes tratadas con 4 mg de montelukast o con placebo en el número de episodios de asma que culminaron en ataque asmático, definiendo episodio de asma a aquel que requirió la utilización de recursos médicos tales como una visita no programada a la consulta del médico, a urgencias, al hospital o tratamiento con corticoesteroides vía oral, intravenosa o intramuscular.

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 de 12 meses de duración en el que se comparó la eficacia de montelukast con la de fluticasona inhalada sobre el control del asma en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años con asma persistente leve, montelukast no fue inferior a fluticasona en relación con el porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate (DSR) para el asma, la variable principal. En promedio durante el periodo de tratamiento de 12 meses, el porcentaje de DSR para el 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 de mínimos cuadrados en el porcentaje de DSR para el asma fue estadísticamente significativa (de -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 mejoraron también el control del asma en las variables secundarias evaluadas durante el periodo de tratamiento de 12 meses:

- El FEV₁ 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 grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el FEV₁ fue de -0,02 L con un IC del 95% de -0,06, 0,02. El aumento medio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue del 0,6% en el grupo de tratamiento de montelukast y del 2,7% en el grupo de tratamiento de fluticasona. La diferencia en las medias de mínimos cuadrados para el cambio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue significativa: de -2,2% con un IC del 95% de -3,6, -0,7.
- El porcentaje de días con uso de β -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 las medias de mínimos cuadrados para el porcentaje de días con uso de β -agonistas fue significativa: de 2,7 con un IC del 95% de 0,9, 4,5.
- El porcentaje de pacientes con una crisis asmática (una crisis asmática definida como un periodo de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada a la consulta del médico, una visita al servicio de urgencias u hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y de 25,6 en el grupo de fluticasona; el odds ratio (IC del 95%) fue significativo: igual a 1,38 (1,04, 1,84).

- El porcentaje de pacientes con uso de corticosteroides sistémicos (principalmente orales) durante el periodo del ensayo fue del 17,8% en el grupo de montelukast y del 10,5% en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3% con un IC del 95 % 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 y 32,40% con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV₁ basal, 44,22 min. 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 de entre 6 y 14 años de edad (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 min. 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

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 entre 2 y 5 años de edad en ayunas, la C_{max} se alcanzó 2 horas después de la administración. La C_{max} media es 66% mayor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg, mientras que la C_{min} es menor.

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.

Biotransformación

Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado equilibrio 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 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 (E 421)
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Croscarmelosa de sodio
Aroma de cereza
Aspartamo (E 951)
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

36 meses.
30 días tras la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE, con cierres de polipropileno con sistema de seguridad para niños, también contiene un tapón desecante de sílica gel, con una caja de cartón.

Tamaños de envase: 20, 28, 30, 50 y 100

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019