

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast OPKO 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene montelukast sódico, equivalente a 10 mg de montelukast.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 0,75 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos no recubiertos, redondos, biconvexos, de color marrón claro, con línea de rotura en ambas caras, 9,4 mm a 9,8 mm de tamaño.

Las líneas de rotura son solo para facilitar la rotura, para facilitar la deglución y no para dividir en dosis iguales.

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 moderado, 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.

Recomendaciones generales

El efecto terapéutico de montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Montelukast puede tomarse con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma. Montelukast no debe utilizarse concomitantemente con otros medicamentos 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 en relación con otros tratamientos para el asma

Montelukast puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con montelukast puede utilizarse como terapia adicional en los pacientes cuando los corticosteroides inhalados más los agonistas β de acción corta “a demanda” no consigan un control clínico suficiente. No deben sustituirse de forma brusca los corticosteroides inhalados por montelukast (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

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

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 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.

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 como cambios en el comportamiento, depresión y tendencias suicidas en todos los grupos de edad que toman montelukast (ver sección 4.8). Los síntomas pueden ser graves y pueden continuar si no se retira el tratamiento. Por lo tanto, se debe suspender el tratamiento con montelukast si aparecen síntomas neuropsiquiátricos durante el tratamiento. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén alerta sobre los acontecimientos neuropsiquiátricos e indíqueles que notifiquen a su médico si aparecen estos cambios en el comportamiento.

Montelukast OPKO contiene aspartamo

Montelukast OPKO contiene 0,75 mg de aspartamo en cada comprimido. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Sodio

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, 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).

Estudios in vitro han demostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y en menor medida, de 2C9 y 3A4. En un estudio de interacción farmacológica que incluía montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9), gemfibrozilo incrementó la exposición sistémica a montelukast 4,4 veces. No es necesario ajustar la dosis habitual de montelukast con la administración conjunta con gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debe tener en cuenta la posibilidad de un incremento en las reacciones adversas.

En base a los datos in vitro, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (p. ej., trimetoprim). La administración conjunta de montelukast con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP 3A4, dio como resultado un aumento no 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 embrionario fetal.

Los datos disponibles de estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos publicados en relación al uso de montelukast en mujeres embarazadas que evalúan defectos congénitos importantes, no han establecido un riesgo asociado al medicamento. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, en algunos casos la recopilación de datos retrospectivos y grupos de comparación inconsistentes.

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/metabolitos se excretan 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 tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores, con rinitis alérgica estacional.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 14 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:

Clasificación por órganos y sistemas	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)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	

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.

Tabla de reacciones adversas

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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia*
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria alta [†]	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	diátesis hemorrágica incrementada	Raras
	trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Poco frecuentes
	infiltración hepática eosinoflica	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	sueños anormales incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor [§])	Poco frecuentes
	alteración de la atención, alteración de la	Raras

	memoria, tic	
	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio), síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia, parestesias/hipoestesia, crisis epiléptica	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis	Poco frecuentes
	síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4)	Muy raras
	eosinofilia pulmonar	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	diarrea [‡] , náuseas [‡] , vómitos [‡]	Frecuentes
	boca seca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas en suero (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
	cardenales, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	angioedema	Raras
	eritema nudoso, 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 general, edema	Poco frecuentes
<p>*Categoría de frecuencias: Definida para cada reacción adversa por la incidencia notificada en la base 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>[†]Estas reacciones adversas, notificadas como Muy frecuentes en los pacientes que recibieron montelukast, se notificaron también como Muy frecuentes en los pacientes que recibieron 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 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 adultos 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 poscomercialización 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 reacciones 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: Antagonista 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). El receptor CysLT 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 CysLTs 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 aéreas (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba 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 % vs 2,7 %) y del 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 y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 % vs 1,04 %; uso de β -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 FEV1 respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 % vs 13,3 %; uso de β -agonistas: -28,28 % vs -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 aproximadamente 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los pacientes 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, en comparación 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, en comparación con placebo. La evaluación de la eficacia en el asma no era un objetivo primario 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, mejoraron significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 % vs 4,16 % del FEV1 respecto a los valores basales; cambios de 27,9 l/min vs 17,8 l/min del PEFr matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β -agonistas (cambios de -11,7 % vs +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 min vs 60,64 min). Este efecto fue constante durante la totalidad del periodo 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 % 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 a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados y/o corticoides orales, el tratamiento con montelukast, en comparación 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 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 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 de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

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 de 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 heces 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 en animales, 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 (de acuerdo a 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 (E 460i)

Croscarmelosa sódica (E 468)

Aspartamo (E 951)

Saborizante de cereza

Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Estearato de magnesio (E 470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Al/Al en envase de 28 comprimidos.

La caja de cartón contiene 2 blísteres de Al/Al con 14 comprimidos cada uno.

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

OPKO Health Spain S.L.U.

Plaza Europa 13-15, 08908

L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.841

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

Septiembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>