

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables EFG

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables EFG

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables:

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido masticable contiene 4,8 mg de aspartamo (E951).

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables:

Cada comprimido masticable contiene montelukast sódico, equivalente a 5 mg de montelukast.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido masticable contiene 6 mg de aspartamo (E951).

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables:

Comprimido masticable de color rosa, oval, biconvexo y grabado con “M4” en una cara.

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables:

Comprimido masticable de color rosa, redondo, biconvexo y grabado con “M5” en una cara.

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubiertos con película de color beige, redondo y biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast Zentiva está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta “a demanda” proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

Comprimidos masticables de 4 y 5 mg:

Montelukast Zentiva también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de 2 a 14 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 (véase la sección 4.2).

Montelukast Zentiva también está indicado en la profilaxis del asma desde 2 años de edad y mayores, cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Comprimidos masticables de 4 mg

Montelukast Zentiva está indicado para pacientes pediátricos desde 2 a 5 años de edad.

Comprimidos masticables de 5 mg

Montelukast Zentiva está indicado para pacientes pediátricos desde 6 a 14 años de edad.

Comprimidos recubiertos de 10 mg

En aquellos pacientes asmáticos en los que Montelukast Zentiva está indicado para el asma, montelukast también puede proporcionar alivio sintomático a la rinitis alérgica estacional, Montelukast Zentiva también está indicado en la profilaxis de asma cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables:

Este medicamento solo se puede administrar a un niño bajo la supervisión de un adulto.

La dosis para pacientes pediátricos de 2-5 años de edad es de un comprimido masticable de 4 mg diario, que se tomará por la noche. Si se toma junto con alimentos, Montelukast Zentiva 4 mg debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Montelukast Zentiva no se recomienda en la población pediátrica menor de 2 años de edad.

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables:

La dosis pediátrica para pacientes de 6-14 años de edad es de un comprimido masticable de 5 mg diario, que se tomará por la noche. Si se toma junto con alimentos, Montelukast Zentiva 5 mg debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

La dosis para adultos 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.

Montelukast Zentiva puede tomarse con o sin alimentos.

Recomendaciones generales:

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

No es necesario ajustar la dosis en personas 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 Zentiva 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 moderada. El uso de montelukast como una opción de tratamiento alternativa a dosis bajas de corticosteroides inhalados en pacientes 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 Zentiva como profilaxis del asma para pacientes de 2-5 años de edad cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio:

La broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser la manifestación predominante de asma persistente que requiere tratamiento con corticosteroides inhalados. Los pacientes deben ser evaluados después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se alcanza una respuesta satisfactoria, deberá considerarse un tratamiento diferente o adicional.

Montelukast Zentiva 4 mg y 5 mg comprimidos masticables:

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

Cuando el tratamiento con Montelukast Zentiva se utiliza como terapia adicional a los corticosteroides inhalados, Montelukast Zentiva no debe sustituirse repentinamente por los corticosteroides inhalados (ver sección 4.4).

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

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

Montelukast Zentiva puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con Montelukast Zentiva puede utilizarse como tratamiento 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 abruptamente los corticosteroides inhalados por Montelukast Zentiva (ver sección 4.4).

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película está disponible para pacientes de 15 años de edad o mayores.

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables está disponible para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad.

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables está disponible para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

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 fácilmente disponible su medicación de rescate apropiada habitual para este propósito. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un agonista β de acción corta inhalado. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisaran más inhalaciones de las habituales de agonistas β de acción corta.

Montelukast no debe sustituirse repentinamente por corticosteroides inhalados u orales.

No existen datos que demuestren que se pueden reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast concomitantemente.

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con agentes anti-asmáticos, incluyendo montelukast, pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta características clínicas de vasculitis, compatible con el síndrome de Churg-Strauss, situación a menudo tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o la retirada de la terapia corticosteroide oral. No puede excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deberían estar alerta de 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 sus regímenes de tratamiento evaluados.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables en la población pediátrica menor de 2 años de edad.

Montelukast Zentiva 4 y 5 mg comprimidos masticables:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

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

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast puede administrarse con otros tratamientos utilizados de rutina en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no causó efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los medicamentos siguientes: 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. Dado que montelukast se metaboliza por

CYP 3A4, 2C8 y 2C9, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre montelukast conjuntamente 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 de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de medicamentos metabolizados principalmente por CYP 2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP 2C8 *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 mostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y en menor medida de 2C9 y 3A4. En un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, en el que se administró montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor de ambos, CYP 2C8 y 2C9), gemfibrozilo incrementó la exposición sistémica de montelukast 4,4 veces. No se requiere un ajuste rutinario de dosis de montelukast con la administración de gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debería ser consciente del potencial del incremento de reacciones adversas.

En base a datos *in-vitro*, no se anticipan interacciones farmacológicas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes del CYP 2C8 (por ejemplo trimetoprim). La coadministración de montelukast con itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP 3A4, resultó en un incremento 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 limitados de las bases de datos disponibles de embarazos no sugieren una relación causal entre montelukast y las malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido comunicadas raramente en la experiencia mundial tras la comercialización.

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 en madres lactantes sólo si se considera claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir un coche o utilizar máquinas. Sin embargo, muy raros casos, los individuos han notificado somnolencia y mareos.

4.8. Reacciones adversas

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

- los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores.
- los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos asmáticos de 15 años de edad o mayores, con rinitis alérgica estacional.

- 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.

En ensayos clínicos, se notificaron frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

| Clasificación por sistemas | Pacientes adultos 15 años de edad y mayores (dos estudios de 12 semanas; n=795) | Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad (un estudio de 8 semanas; n=201) (dos estudios de 56 semanas; n=615) | Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad (un estudio de 12 semanas; n=461) (un estudio de 48 semanas; n=278) |
|--|---|---|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Dolor de cabeza | |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal | | Dolor abdominal |
| Trastornos generales y del lugar de administración | | | Sed |

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 6 a 14 años de edad.

Acumulativamente, 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 el tratamiento prolongado, el perfil de seguridad tampoco cambió en estos pacientes.

Experiencia post-comercialización:

Fueron notificadas las siguientes reacciones adversas tras la comercialización, se enumeran y se estimaron en la tabla de abajo, en categorías de frecuencia, en base a ensayos clínicos relevantes

| Clasificación por órgano y sistema | Adverse Experience Term | Categoría de frecuencia |
|--|---|-------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto respiratorio superior ¹ | Muy frecuente |
| Trastornos de la sangre y del Sistema linfático | Incremento de la tendencia a sangrado | Rara |
| Trastornos del Sistema inmune | Reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia | Poco frecuente |
| | Infiltración eosinofílica hepática | Muy frecuente |

| | | |
|--|--|-----------------|
| Trastornos psiquiátricos | Anormalidades del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo o hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor ²) | Poco frecuentes |
| | Déficit de atención, alteración de la memoria | Raras |
| | Alucinaciones, desorientación, comportamientos y pensamientos suicidas | Muy Raras |
| Trastornos del Sistema nervioso | Mareo, obnubilación, parestesia/hipoestesia, convulsiones | Poco frecuentes |
| Trastornos del cardiacos | Palpitaciones | Rara |
| Trastornos respiratorios y del sistema mediastínico | Epistaxis | Poco frecuentes |
| | Síndrome de Churg-Strauss (SCC) (ver sección 4.4) | Muy rara |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea ³ , náusea ³ , vómitos ³ | Frecuentes |
| | Sequedad de boca, dispepsia | Poco Frecuentes |
| Trastornos hepatobiliares | Elevados niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) | Frecuentes |
| | Hepatitis (incluida colestática, hepatocelular, y daño hepático de patrón mixto) | Muy raras |
| Trastornos de piel y del sistema mediastínico | Erupción ³ | Frecuente |
| | Hematomas, urticaria, prurito | Poco frecuentes |
| | Angioedema | Rara |
| | Eritema nodoso, eritema multiforme | Muy raras |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, mialgia incluidos calambres musculares | Poco frecuentes |
| Trastornos generales y del lugar de administración | Fiebre ³ | Frecuentes |
| | Astenia/fatiga, malestar general, , edema | Poco frecuentes |

Categorías de frecuencia: las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, en base a datos de 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 ($< 1/10.000$).

¹Esta experiencia adversa, notificada como Muy Frecuente en pacientes que recibieron montelukast, fueron también notificadas como Muy Frecuentes en pacientes que recibieron placebos e ensayos clínicos.

²Categoría de frecuencia: Rara.

³Esta experiencia adversa, notificada como Frecuente en pacientes que recibieron montelukast, fueron también notificadas como Frecuentes en pacientes que recibieron placebos e ensayos clínicos.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En estudios en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas, y en estudios a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin experiencias adversas de importancia clínica.

Ha habido notificaciones de sobredosis aguda en la experiencia tras la comercialización y en estudios clínicos con montelukast. Estas 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 en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no hubo reacciones adversas. Las experiencias adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Leucotrienos, código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos.

Estos importantes mediadores pro-asmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos 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 pro-inflamatorias (incluyendo los eosinófilos y algunas células mieloides progenitoras). Los receptores CysLT se han relacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos producidos por mediación de los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los receptores de los leucotrienos cisteínicos (CysLT) se liberan de la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno durante las reacciones de fase temprana y tardía, y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica. La prueba de provocación intranasal con

CysLT ha demostrado aumentar la resistencia de las vías respiratorias nasales y los síntomas de obstrucción nasal.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1.

En estudios 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 agonista β 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 estudio 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 placebo redujo los eosinófilos en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En ensayos en adultos, montelukast 10 mg administrado una vez al día, comparado con placebo, demostró mejoras significativas del FEV₁ de primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 frente al 2,7 %), del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 L/min frente a 3,3 L/min), así como una reducción significativa en el uso total de β -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 diurnos y nocturnos, notificadas por los pacientes, fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de corticosteroides inhalados (% de cambio respecto a los valores basales de beclometasona inhalada más montelukast, frente a beclometasona, fueron respectivamente para FEV₁: 5.43% frente a 1.04%; para uso de β -agonistas: -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μ g dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast demostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas, beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; y para el uso de β -agonistas: -28,28 % y -43,89 %). Sin embargo, comparado 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 del valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

Se realizó un ensayo clínico para evaluar montelukast para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes asmáticos adultos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional concomitante. En este estudio, montelukast 10 mg comprimidos administrados una vez al día demostraron una mejora 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 Síntomas Nasales Diurnos (media de la congestión nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal) y el índice de Síntomas Nasales Nocturnos (media de índices de la congestión nasal hasta el despertar, dificultad para irse a dormir, y despertares nocturnos). Evaluaciones globales de rinitis alérgica por pacientes y médicos, mejoraron significativamente, en comparación con placebo. La evaluación de la eficacia del asma no fue un objetivo primario en este estudio.

En un ensayo controlado con placebo, de 12 semanas de duración 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 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 el placebo. Montelukast también redujo el uso de β -agonistas "a demanda" y de corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibieron placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

En un ensayo 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 administrado una vez al día redujo significativamente ($p < 0,001$) la tasa anual de episodios de exacerbaciones (EE) del asma comparado con el 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 β -agonistas o corticosteroides (orales o inhalados), u hospitalización a causa del asma]. El porcentaje de reducción de EE al año fue del 31,9 %, con un IC del 95 % de 16,9, 44,1.

En un ensayo controlado con placebo en pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad que tenían asma intermitente pero no asma persistente, el tratamiento con montelukast fue administrado durante un período de 12 meses tanto en régimen de dosis de 4 mg una vez al día, como en series de ciclos de 12 días de duración que comenzaban cada vez que se iniciaba un episodio de síntomas intermitentes. No se observaron diferencias significativas entre pacientes tratados con montelukast de 4 mg o placebo en el número de episodios de asma que culminaban en un ataque asmático, definido como un episodio de asma que requería la utilización de recursos sanitarios tales como visitas no programadas a la consulta médica, al servicio de urgencias u hospital; o tratamiento con corticosteroides orales, intravenosos o intramusculares.

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, la administración de montelukast 5 mg una vez al día, comparado con placebo, mejoró significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV1 respecto a los valores basales; y cambios de 27,9 L/min frente a 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 % frente a +8,2 % con respecto a los valores basales).

En un ensayo de 12 meses de duración en el que se comparó la eficacia de montelukast frente a fluticasona inhalada sobre el control del asma en pacientes pediátricos de 6 a 14 años con asma persistente leve, montelukast no fue inferior a fluticasona en el aumento del porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate (DSR) para el asma, la variable principal. El 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, 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 frente al 32,40 % con placebo; tiempo para la recuperación dentro del 5 % respecto del valor basal del FEV1, fue 44,22min frente a 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 6 a 14 años de edad (descensos máximos del FEV1, 18,27 frente a 26,11 %; tiempo para la recuperación dentro del 5 % respecto del valor basal del FEV1, fue 17,76 min frente a 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 concomitantemente 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 % 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 (Cmax) se obtiene en 3 horas (Tmax) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la Cmax 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 Cmax se alcanzó a las 2 horas tras 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 Cmax se alcanzó 2 horas después de la administración. La Cmax media es 66% mayor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg, mientras que la Cmin 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 de equilibrio en adultos y niños.

El citocromo P450 2C8 es la principal enzima en el metabolismo de montelukast. Además, CYP 3A4 y 2C9 puede 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 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 clínica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis desde 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica).

En estudios sobre 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 clínica. 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 una 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

Montelukast Zentiva 4 y 5 mg comprimidos masticables:

Celulosa microcristalina (E460i)

Mannitol (E421)

Crospovidona (tipo B)

Óxido de hierro rojo (E172)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Edetato disódico (E386)

Sabor a cereza

Aspartamo (E951)

Talco (E553b)

Estearato de magnesio (E572)

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película:

Núcleo

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Edetato disódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Hidroxipropilcelulosa

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg

Comprimidos masticables: Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Comprimidos recubiertos con película de 10 mg

Comprimidos recubiertos con película: este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/Aluminio:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140, 200, 49 x 1, 50 x 1, 56 x 1

Envases de HDPE:

50, 60, 100, 200, 250, 500.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. 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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Montelukast Zentiva 4 mg comprimidos masticables EFG: 70818

Montelukast Zentiva 5 mg comprimidos masticables EFG: 70819

Montelukast Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70820

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

Septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2016