FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de montelukast, en forma de montelukast sódico.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 0,003 mg de amarillo anaranjado S (E-110).
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Comprimido recubierto con película, azul, redondo, biconvexo, de bordes biselados, con "MO 10" grabado en un lado y "M" en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast Viatris 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 beta-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. En aquellos pacientes asmáticos en los que Montelukast Viatris está indicado para el asma, también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

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

Montelukast Viatris 10 mg está indicado en adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores.

4.2. Posología y forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Posología

La dosis recomendada para pacientes 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.

Montelukast Viatris no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, montelukast.

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 Viatris aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

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

Población pediátrica:
No administre Montelukast Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG a niños menores de 15 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de montelukast en niños menores de 15 años-

Se disponen de más formas farmacéuticas / dosis del principio activo montelukast. Se pueden utilizar comprimidos masticables de 4 y 5 mg para tratar pacientes pediátricos de 2 a 5 años y de 6 a 14 años respectivamente. Están disponibles granulados de 4 mg para los pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad.

Tratamiento con Montelukast Viatris en relación con otros tratamientos para el asma:
Cuando el tratamiento con Montelukast Viatris se utiliza como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados, no deben sustituirse de forma brusca los corticosteroides inhalados por Montelukast Viatris (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Montelukast se puede tomar con o sin alimentos.

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Montelukast contiene amarillo anaranjado S (E-110),que puede provocar reacciones de tipo alérgico.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".
.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Montelukast Viatris 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 excreta en la leche humana.

Montelukast Viatris 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, algunos 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 o mayores.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años o mayores, con rinitis alérgica estacional.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes asmáticos pediátricos de 6 a 14 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 asmáticos tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Sistema de clasificación de órganos	**Pacientes adultos de 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)**	**Pacientes pediátricos de 6 a 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 adultos se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en el caso de adultos y de hasta 12 meses en el caso de pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, y no se observaron cambios.

Tabla de reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones adversas**	**Categoría de frecuencia***
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria alta[1]	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 eosinofílica	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 memoria,tic	Raras
	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio),síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, adormecimiento, parestesias/hipoestesia, crisis	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis	Poco frecuentes
	síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	diarrea[2], náuseas[2], vómitos[2]	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[2]	Frecuentes
	cardenales, 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
Transtornos renales y urinarios	enuresis en niños	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia[2]	Frecuentes
	astenia/fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia*
* Categoría de frecuencia: Definida para cada reacción adversa por la incidencia notificada en la base de datos de los ensayos clínicos: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000). [1] Esta reacción adversa, notificada como Muy frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, se notificó también como Muy frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos. [2] 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. [§]Categoría de frecuencia: Rara		

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

4.9. Sobredosis

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

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los informes de sobredosis, no hubo experiencias adversas.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del receptor de leucotrienos**, código ATC:** R03D C03.

Mecanismo de acción
Los leucotrienos cisteinílicos (LTC_4, LTD_4 y LTE_4) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 ($CysLT_1$) 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 alergenos 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 $CysLT_1$. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD_4 inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un beta-agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo) 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 FEV_1 por la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 frente a 2,7%) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 frente a 3,3 l/min), así como una reducción significativa del uso total de beta-agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 frente a -4,6%). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma 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 FEV_1 respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast vs beclometasona fueron respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de β-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 FEV_1 respecto a los valores basales con montelukast vs beclometasona, respectivamente: 7,49 vs 13,3%; uso de beta-agonistas: -28,28% y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50% de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV_1 de alrededor del 11% o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42% de los pacientes tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

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

En un estudio de 8 semanas con pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, produjo una mejora significativa de la función respiratoria (cambios del FEV1 respecto a los valores basales del 8,71% vs 4,16%; cambio en AM PEFR de 27,9 l/min vs 17,8 l/min respecto al valor basal) y una disminución "en caso necesario" el uso de β-agonistas (de −11,7% vs un +8,2% de cambio respecto al valor basal).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 FEV_1, 22,33% con montelukast vs 32,40% con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV_1 basal, 44,22 min vs 60,64 min). Este efecto fue constante durante la totalidad del período de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes pediátricos (descensos máximos del FEV_1, 18,27 vs 26,11%; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV_1 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 orales, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV_1 respecto a los valores basales del 8,55% vs -1,74% y disminución del uso total de beta-agonistas de -27,78% vs un 2,09% de cambio respecto al valor basal).

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

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.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m^2 y 30.000 mg/m^2 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

Núcleo:
Celulosa microcristalina
Manitol
Croscarmelosa sódica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estearato de magnesio
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento:
Polidextrosa
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Triacetina
Índigo carmín (E132)
Macrogol 400
Amarillo anaranjado S (E110)
Macrogol 8000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio/Aluminio en una caja de cartón que contiene: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres unidosis perforados de Aluminio/Aluminio en una caja de cartón que contiene 28x1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polipropileno con tapón de polietileno y desecante de sílica gelque contiene 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno, que tiene revestimiento de sellado por inducción de aluminio y un desecante de sílica gel que contiene 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73409

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

04/febrero/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2020

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios