

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Amneal 4 mg comprimidos masticables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada comprimido contiene aspartamo (E 951) 1,2 mg por comprimido.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Comprimidos sin recubrir, de color rosa, moteados, ovalados, biconvexos grabados con "X" en un lado y "52" en el otro lado. El tamaño es 11,0 mm x 8,0 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Montelukast Amneal está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de entre 2 y 5 años con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los beta-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. Montelukast Amneal también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.2). Montelukast Amneal también está indicado en la profilaxis del asma a partir de los 2 años de edad cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. La dosis para pacientes pediátricos de entre 2 y 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 Amneal debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad. La formulación de Montelukast 4 mg comprimidos masticables no está recomendada en niños menores de 2 años de edad.

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

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

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

No se recomienda administrar montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderada. El uso de montelukast como alternativa al tratamiento con dosis bajas de corticosteroides inhalados en niños con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no presenten antecedentes recientes de ataques de asma graves que hubieran requerido la utilización de 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 y función pulmonar normal entre episodios. Si no se alcanza un adecuado control del asma en el plazo aproximado de un mes, debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional conforme recomienda el sistema escalonado para tratamiento del asma. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para valorar si su asma está controlada.

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

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

*Tratamiento con Montelukast Amneal en relación con otros tratamientos para el asma:*

Cuando se utilice Montelukast Amneal como tratamiento adicional junto con corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por Montelukast Amneal (ver sección 4.4).

Para los adultos de 15 años de edad y mayores están disponibles comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para los pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad están disponibles los comprimidos masticables de 5 mg.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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

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

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. No puede ni 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 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.

#### *Advertencias sobre excipientes*

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Fertilidad*

Ver sección 5.3.

#### *Uso durante el embarazo*

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

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

Montelukast Amneal puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

#### *Uso durante la 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 Amneal 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, en casos muy raros, 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 de 15 años de edad o mayores.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, y
- Los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad.

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos de 15 años y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad (un ensayo de 12 semanas; n=461) (un ensayo de 48 semanas; n=278)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea	
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal		dolor abdominal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sed

En ensayos clínicos que incluyeron un número limitado de pacientes se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 12 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, y no se observaron cambios.

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

#### Experiencia post comercialización

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas tras la comercialización, por sistema de clasificación de órganos y efecto adverso específico. Las categorías de las frecuencias se estimaron en base a los ensayos clínicos relevantes.

Sistema de clasificación de órganos	Efecto adverso	Categoría de frecuencia*
Infecciones e infestaciones	Infección tracto respiratorio superior <sup>†</sup>	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mayor posibilidad de hemorragia	Raras

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Poco frecuentes
	Infiltración hepática eosinofílica	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	Anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, somnambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión	Poco frecuentes
	Temblor	Raras
	Alucinaciones, comportamiento y pensamiento suicidas (ideas de suicidio)	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Poco frecuentes
	Síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea <sup>†</sup> , náuseas <sup>‡</sup> , vómitos <sup>‡</sup>	Frecuentes
	Sequedad de boca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuentes
	Hepatitis (incluyendo colestásica, hepatocelular y daño hepático de patrón mixto).	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea <sup>†</sup>	Frecuentes
	Hematomas, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	Angioedema	Raras
	Eritema nodoso	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia <sup>‡</sup>	Frecuentes
	Astenia/fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes
<p>*Categoría de frecuencia: Definidas para cada término de efecto adverso de acuerdo a la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>), Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>), Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>), Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1000</math>), Muy raras (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Este efecto adverso, comunicado como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue también notificado como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.</p> <p><sup>‡</sup> Este efecto adverso, comunicado como Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue también notificado como Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.</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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En ensayos en asma crónico, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22

semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 meses de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las experiencias adversas que se produjeron con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Antiasmáticos de uso sistémico, antagonista de los receptores de leucotrienos.

**Código ATC:** R03D C03

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluyendo broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

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<sub>4</sub> inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un beta-agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo). En pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 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, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV<sub>1</sub> a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de beta-agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurno y nocturno notificado 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<sub>1</sub> respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de beta-agonistas: -8,70 % frente a 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<sub>1</sub> respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de beta-agonistas: -8,70 % frente a 2,64 %).

de cambio del FEV1 respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 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 FEV1 de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un ensayo controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, montelukast 4 mg una vez al día mejoró los parámetros de control del asma en comparación con placebo independientemente del tratamiento control concomitante (corticosteroides nebulizados/inhalados o cromoglicato sódico nebulizado/inhalado). El 60% de los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento control. Montelukast mejoró los síntomas diurnos (incluyendo tos, jadeo, problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con placebo. Montelukast también redujo significativamente el uso de beta-agonistas "a demanda" y de corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con placebo. Los pacientes en tratamiento con montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibían placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

En un ensayo de 12 meses de duración controlado con placebo en pacientes pediátricos de entre 2 y 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 en comparación con placebo (1,60 EE frente a 2,34 EE, respectivamente), [EE se definió como = 3 días consecutivos con síntomas diurnos que requerían el uso de beta-agonistas o corticosteroides (orales o inhalados) u hospitalización a causa del asma]. La reducción del porcentaje en la tasa anual de EE fue del 31,9%, con un IC del 95% de 16,9, 44,1.

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

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de Montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, mejoró significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV 1 respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFr matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de beta -agonistas "a demanda" (cambios de -11,7 % y +8,2 % respecto a los valores basales).

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

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

El FEV 1 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 FEV 1 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 FEV

1 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 FEV 1 previsto fue significativa: de -2,2 % con un IC del 95% de -3,6, -0,7.

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

El porcentaje de pacientes con una crisis asmática (una crisis asmática definida como un periodo de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada a la consulta del médico, una visita al servicio de urgencias u hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y de 25,6 en el grupo de fluticasona; el odds ratio (IC del 95 %) fue significativo: igual a 1,38 (1,04, 1,84).

El porcentaje de pacientes con uso de corticosteroides sistémicos (principalmente orales) durante el periodo del ensayo fue del 17,8 % en el grupo de montelukast y del 10,5 % en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3 % con un IC del 95 % de 2,9, 11,7.

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV 1 , 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV 1 basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del período de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (descensos máximos del FEV 1, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV 1 basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, 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 % y -1,74 % y disminución del uso total de beta -agonistas de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

*Absorción:* Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) se obtiene en 3 horas ( $T_{max}$ ) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la  $C_{max}$  no se ven afectadas por una comida estándar. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido recubierto con película de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

Para el comprimido masticable de 5 mg, la  $C_{max}$  se alcanza en 2 horas después de la administración en adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73 % y disminuye a 63 % en una comida estándar.

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

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

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

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 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 elimina 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-Plugh > 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 con 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<sup>2</sup> y 30.000 mg/m<sup>2</sup> en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que Montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de > 200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa 2% (6 a 10 mpaS)  
Croscarmelosa sódica  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Aspartamo (E951)  
Aroma de cereza (aromatizantes y almidón de maíz modificado )  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25°C .  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Montelukast Amneal comprimidos masticables se encuentra disponible en envase con blisters de PVC/Poliamida/Aluminio/PVC y en frasco de HDPE con tapón de polipropileno conteniendo un desecante de sílica gel

Presentaciones:

Envase con blisters de PVC/Poliamida/Aluminio/PVC: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 140 y 200 comprimidos masticables.

Frasco de HDPE: 30, 90 comprimidos masticables

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**

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Junio 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2012