FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 10,40 mg de montelukast sódico, equivalente a 10 mg de montelukast.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 122,2 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color beige, redondos, grabados por una cara con “93” y en la otra “7426”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes de 15 años de edad y mayores con asma persistente leve a moderado no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta "a demanda" proporcionan un control clínico insuficiente del asma. En aquellos pacientes asmáticos en los que montelukast está indicado para el asma, montelukast también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

Montelukast Davur también está indicado en la profilaxis del asma, en pacientes de 15 años de edad y mayores, cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
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 puede tomarse con o sin alimentos.

Recomendaciones generales.
El efecto terapéutico de montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma. Montelukast Davur no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, montelukast.

Tratamiento con Montelukast Davur en relación con otros tratamientos para el asma
Montelukast puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con montelukast puede utilizarse como terapéutica adicional en los pacientes cuando otros medicamentos, como los corticosteroides inhalados más los agonistas β de acción corta "a demanda", no consigan un control clínico suficiente. Cuando el tratamiento con

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

montelukast se utilice como tratamiento adicional a corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por montelukast (ver sección 4.4).

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

Población pediátrica
Montelukast 10 mg comprimidos recubiertos con película no está recomendado en niños menores de 15 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 5 mg.
Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 4 mg.
Para pacientes pediátricos, que tienen problemas para tomar los comprimidos masticables, existe una formulación de granulado de 4 mg.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera 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 agonista β inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisaran más inhalaciones de las habituales de un agonista β de acción corta.

No deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

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

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta características clínicas de vasculitis, coherente con el síndrome de Churg-Strauss, situación a menudo tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos, en ocasiones, se han asociado con la reducción o el abandono de la terapia corticosteroide oral. Aunque no se ha establecido la relación con los antagonistas de los receptores de leucotrienos, 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.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción 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 sistemáticamente 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 fármacos siguientes:

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

teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/ 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 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 farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).
Estudios *in vitro* han mostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y en menor medida, de 2C9 y 3A4. En un estudio clínico 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 farmacológicas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (p. ej., trimetoprim). La administración conjunta de montelukast con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP 3A4, dio como resultado un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los limitados datos de las bases de datos de embarazos disponibles 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, en casos muy raros, los individuos han comunicado somnolencia o mareo**.**

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado montelukast en estudios clínicos en pacientes con asma persistente 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.

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

- los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional de 15 años de edad o mayores.
- los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos asmáticos de 6 a 14 años de edad.
- los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.
- el granulado de 4 mg en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad.

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

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

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

Sistema de clasificación de órganos	**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)**	**Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad (un estudio de 6 semanas; n=175)**
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea		hiperquinesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				asma
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal		dolor abdominal	diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				eccema, erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sed	

El perfil de seguridad 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, no cambió.

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

Experiencia post-comercialización
En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en el uso del medicamento con posterioridad a su comercialización, por Clasificación por órganos y sistemas y Reacción Adversa. Las categorías de frecuencia se calcularon de acuerdo con los ensayos clínicos relevantes.

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

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de acuerdo al siguiente criterio: 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección en el tracto respiratorio superior[†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Mayor posibilidad de hemorragia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
	Muy raras	Infiltración eosinofílica hepática
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, excitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor[§])
	Raras	alteración en la atención, memoria alterada
	Muy raras	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones
Trastornos cardiacos	Raras	palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	epistaxis
	Muy raras	Síndrome Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea[‡], náuseas[‡], vómitos[‡]
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)
	Muy raras	hepatitis (incluyendo colestasis hepatocelular, y lesión hepática de origen mixto)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	eritema[‡]
	Poco frecuentes	hematoma, urticaria, prurito
	Raras	angioedema
	Muy raras	eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	pirexia[‡]
	Poco frecuentes	astenia/fatiga, malestar general, edema

[†] Estas reacciones adversas notificadas como Muy frecuentes en pacientes que recibieron montelukast, también fueron notificadas como Muy frecuentes en pacientes que recibieron placebo durante los

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

ensayos clínicos.
‡ Esta reacción adversa, notificada como Frecuente en pacientes que recibieron montelukast, también fueron notificadas como Muy frecuentes en pacientes que recibieron placebo durante los ensayos clínicos.
§ 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

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 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 informes de sobredosis aguda en la experiencia tras la comercialización y en estudios clínicos con montelukast. Estos incluyen informes 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 en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no hubo reacciones adversas. Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia fueron coherentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiasmáticos para uso sistémico, antagonista de receptor de leucotrienos.
Código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC_4, LTD_4, 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 del hombre (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento 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.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$. En estudios clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD_4 inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las dos horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un 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

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

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) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En estudios en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se demostraron mejorías significativas del FEV_1 de 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 agonistas β (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejoría de las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Estudios 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 y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de agonistas β: -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 estudio de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV_1 respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de agonistas β: -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 tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

Se realizó un estudio 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 estudio, 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 en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, 5 mg de montelukast una vez al día, en comparación con placebo, mejoraron 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 disminuyeron el uso de agonistas β "a demanda" (cambios de -11,7% y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un estudio 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 estudio a corto plazo en pacientes pediátricos (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 estudios 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, causó 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 agonistas β de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

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

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 tres 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 dos 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.

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 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

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

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 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
Laurilsulfato de sodio
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa
Almidón de maíz pregelatinizado
Almidón glicolato sódico (maíz) (Tipo A)
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Opadry amarillo 20A23676 que contiene
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio-Aluminio.

Montelukast Davur 10 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en formatos de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98 ,100, 140 y 200 comprimidos.

También están disponibles envases calendario de 10, 14, 20 y 28 comprimidos.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Davur, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.637

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

Octubre de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016

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