FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast ratiopharm 4 mg comprimidos masticables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene montelukast sódico (4,16 mg), equivalente a 4 mg de montelukast.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido masticable contiene 0,5 mg de aspartamo (E 951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Comprimidos masticables de color rosa, moteados, con forma de triángulo, grabados con “93” en una cara y “7424” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes de 2 a 5 años con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta "a demanda" proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

Montelukast también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de 2 a 5 años con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).

Montelukast también está indicado en la profilaxis del asma a partir de los 2 años de edad cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. Para pacientes pediátricos que tengan problemas para tomar un comprimido masticable, hay disponible una formulación de granulado de 4 mg.

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 2 a 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 debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo 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 aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

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

Montelukast como una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en asma persistente leve
No se recomienda montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderada. El uso de montelukast como una opción de tratamiento alternativa a dosis bajas de corticosteroides inhalados en niños de 2 a 5 años de edad con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no hayan tenido antecedentes recientes de ataques de asma graves que requirieran utilizar corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.1). El asma persistente leve se define como síntomas de asma más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, síntomas nocturnos más de dos veces al mes pero menos de una vez a la semana, función pulmonar normal entre episodios. Si durante el seguimiento no se alcanza un control del asma satisfactorio (por lo general en un mes), debe valorarse la necesidad de un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional basado en el sistema escalonado del tratamiento del asma. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para valorar si su asma está controlada.

Montelukast 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 en relación con otros tratamientos para el asma
Cuando el tratamiento con montelukast se utilice como terapéutica adicional a los corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse repentinamente por montelukast (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales
No es necesario ajustar la dosis 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 administrar Montelukast ratiopharm 4 mg comprimidos masticables a niños menores de 2 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Montelukast ratiopharm 4 mg comprimidos masticables en niños menores de 2 años de edad.

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores, hay disponibles comprimidos recubiertos con película de 10 mg.
Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, hay disponibles comprimidos masticables de 5 mg.
Para pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, que tengan problemas para tomar un comprimido masticable, hay disponible una formulación de granulado de 4 mg.

Forma de administración

Vía oral.
Los comprimidos se deben masticar antes de tragarse.

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

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

deberá usar un agonista β inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan 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 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 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.

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

Excipientes
Aspartamo
El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina.
El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido masticable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

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 de medicamentos, la dosis clínica recomendada de montelukast no causó efectos clínicamente importantes 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 montelukast se administre conjuntamente con inductores de CYP 3A4, 2C8 y 2C9 tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

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

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 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 (tales como paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos disponibles de estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos publicados en relación al uso de montelukast en mujeres embarazadas que evalúan defectos congénitos importantes, no han establecido un riesgo asociado al medicamento. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, en algunos casos la recopilación de datos retrospectivos y grupos de comparación inconsistentes.
Montelukast puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si montelukast/metabolitos se excretan en la leche humana.

Montelukast puede usarse en madres lactantes sólo si se considera claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de montelukast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

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 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
- los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad y
- el granulado de 4 mg en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad.

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

Se ha evaluado montelukast en **estudios clínicos** en pacientes con asma intermitente tal y como se detalla a continuación:

- el granulado de 4 mg y los 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 a <1/10) las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Clasificación por sistemas	**Pacientes adultos y adolescentes de 15 años 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 de asma 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.

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

El perfil de seguridad no cambió en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad durante un tratamiento de 3 meses.

Tabla de reacciones adversas

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 reacciones adversas específicas. Las categorías de frecuencia se calcularon de acuerdo con los ensayos clínicos relevantes.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización:
Las categorías de frecuencia 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) frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria	Muy frecuente

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

	superior[†]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	mayor posibilidad de hemorragia	Raro
	Trombocitopenia	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Poco frecuente
	infiltración eosinofílica hepática	Muy raro
Trastornos psiquiátricos	anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluidos comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor[§])	Poco frecuente
	alteración de la atención, alteración de la memoria	Raro
	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida, síntomas obsesivo-compulsivos, disfemia	Muy raro
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	palpitaciones	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis	Poco frecuente
	Síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar	Muy raro
Trastornos gastrointestinales	diarrea[‡], náuseas[‡], vómitos[‡]	Frecuente
	sequedad de boca, dispepsia	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuente
	hepatitis (incluyendo colestasis hepatocelular, y daño hepático de tipo mixto)	Muy raro

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea‡	Frecuente
	hematomas, urticaria, prurito	Poco frecuente
	angioedema	Raro
	eritema nodoso, eritema multiforme	Muy raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Enuresis en niños	Poco frecuente

†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 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

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. Éstos 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.

Síntomas de sobredosis
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.

Tratamiento de la sobredosis
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast.
Se desconoce si montelukast es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de receptor de leucotrienos; código ATC: R03D C03

Mecanismo de acción
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) que se encuentran en las vías respiratorias

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

humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluyendo broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

Efectos farmacodinámicos

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por 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 β-agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo). En pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 14 años de edad y adultos, montelukast, comparado con placebo, redujo los eosinófilos 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 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 β-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 notificados 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 y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de β-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_1 respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3%; uso de β-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 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, sibilancias, problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con placebo. Montelukast también redujo significativamente el uso de β-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 ($p \leq 0{,}001$) 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 β -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.

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

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 β-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 β-agonistas descendió de 38,0 a 15,4 en el grupo de montelukast y de 38,5 a 12,8 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados para el porcentaje de días con uso de β-agonistas fue significativa: de 2,7 con un IC del 95% de 0,9, 4,5.
- El porcentaje de pacientes con una crisis asmática (una crisis asmática definida como un periodo de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada a la consulta del médico, 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

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

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, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV_1 respecto a los valores basales del 8,5 5% y -1,74% y disminución del uso total de β-agonistas de -27,78% en comparación con un 2,09% de cambio respecto al valor basal).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (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.

Después de la administración del comprimido masticable de 4 mg a pacientes pediátricos de 2 a 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.

Citocromo P450 2C8 es la enzima más importante en el metabolismo de montelukast. Además, CYP 3A4 y 2C9 pueden tener una contribución menor, a pesar de que itraconazol, un inhibidor de CYP 3A4 demostró que no cambia las variables farmacocinéticas de montelukast en individuos sanos que recibieron 10 mg diarios de montelukast. Sobre la base de resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos 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

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

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. Éstos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis desde 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios sobre animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (> 69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis clínica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha observado que montelukast atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes después de la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg in 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 (en base a un paciente adulto de 50 kg de peso). Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Laurilsulfato sódico
Hidroxipropilcelulosa
Óxido de hierro rojo (E172)
Aroma de cereza PHS-143671: maltodextrinas (maíz) y almidón de maíz modificado E1450
Aspartamo (E951)
Almidón glicolato sódico (de patata) Tipo A
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Mantener el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Aluminio-Aluminio.

Disponible en formatos de 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76680

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

Octubre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

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