

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast ratiopharm 5 mg comprimidos masticables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido masticable contiene montelukast sódico (5,20 mg), equivalente a 4 mg de montelukast.

Excipiente(s) 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 cuadrada, grabados con “93” en una cara y “7425” 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 6 a 14 años con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta$  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 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 en pacientes de 6 a 14 años de edad, cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

##### *Población pediátrica*

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto.

La dosis para pacientes pediátricos de 6-14 años de edad es de un comprimido masticable de 5 mg diario, que se tomará por la noche. Si se toma junto con alimentos, montelukast 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.

*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), deberá 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.

#### *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, no deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por Montelukast (ver sección 4.4).

Montelukast comprimidos masticables no está recomendado para uso en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Para adultos de 15 años de edad o mayores, hay disponibles comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años, hay disponible una formulación alternativa de comprimidos masticables de 4 mg.

Para pacientes pediátricos que tienen problemas para tomar un comprimido masticable, hay disponible una formulación de granulado de 4 mg.

#### *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.

### **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 agonista  $\beta$  inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un agonista  $\beta$  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.

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

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.

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

#### 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. 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 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.

### **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.

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

Clasificación por sistemas	Pacientes adultos 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)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	cefalea		hiperquinesia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				asma
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	dolor abdominal		dolor abdominal	diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				eccema, erupción cutánea
<b>Trastornos</b>			sed	

<b>generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
---	--	--	--	--

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.

#### 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.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización:

Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuente	infección respiratoria superior <sup>†</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Raro	mayor posibilidad de hemorragia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
	Muy raro	infiltración eosinofílica hepática
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuente	anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluidos comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor <sup>§</sup> )
	Raro	alteración de la atención, alteración de la memoria
	Muy raro	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida, disfemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuente	mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones
<b>Trastornos cardiacos</b>	Raro	palpitaciones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Poco frecuente	epistaxis
	Muy raro	Síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	diarrea <sup>‡</sup> , náuseas <sup>‡</sup> , vómitos <sup>‡</sup>

	Poco frecuente	sequedad de boca, dispepsia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuente	niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)
	Muy raro	hepatitis (incluyendo colestasis hepatocelular, y daño hepático de tipo mixto)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuente	erupción cutánea <sup>†</sup>
	Poco frecuente	hematomas, urticaria, prurito
	Raro	angioedema
	Muy raro	eritema nodoso, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Poco frecuente	artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	pirexia <sup>‡</sup>
	Poco frecuente	astenia/fatiga, malestar general, edema
<p><sup>†</sup> 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.</p> <p><sup>‡</sup> 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.</p> <p>§ Frecuencia: Rara</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: <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. 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. 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:** Antagonista de receptor de leucotrienos  
**Código ATC:** R03D C03

Los leucotrienos cisteínicos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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 cisteínicos (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 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  $\beta$ -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 y adultos, 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  $FEV_1$  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  $\beta$ -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 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  $\beta$ -agonistas: -8,70% frente a 2,64%). En comparación con la beclometasona inhalada (200  $\mu$ g 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  $\beta$ -agonistas: -28,28% y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50% de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del  $FEV_1$  de alrededor del 11% o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42% de los 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 ( $p \leq 0,001$ ) 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  $\geq 3$  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<sub>1</sub> respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEF<sub>R</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>, 22,33% con montelukast y 32,40% con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>, 18,27 y 26,11%; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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.

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.

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 heces 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. 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<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 (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 (maíz) 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 25°C. Mantener el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### 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**

ratiopharm España, S.A.  
Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta  
28108 Alcobendas, Madrid (España)

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

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

Octubre 2012

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

Junio 2019