FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Pensa 5 mg comprimidos masticables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene 5,20 mg de Montelukast sódico, equivalente a 5 mg de Montelukast.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido masticables contiene 3,00 mg de aspartamo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Los comprimidos masticables de 5 mg son de color rosa y biconvexos marcados con el código M5 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Montelukast Pensa 5 mg está indicado en niños y adolescentes de 6 a 14 años de edad en el tratamiento del asma como terapia adicional en aquellos pacientes con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los ß-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma. Montelukast Pensa 5 mg también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticoides inhalados a dosis bajas para pacientes de 6 a 14 años de edad con asma persistente leve, que no tiene 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 corticosteroides inhalados (ver sección 4.2). Montelukast Pensa 5 mg comprimidos masticables también está indicado en la profilaxis del asma para pacientes de 6 a 14 años de edad cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:
La dosis para pacientes pediátricos de entre 6 y 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 Pensa debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de ellos. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.
Recomendaciones generales:

El efecto terapéutico de Montelukast Pensa sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Montelukast Pensa aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

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

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

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

Tratamiento con Montelukast Pensa en relación con otros tratamientos para el asma:
Cuando se utilice Montelukast Pensa como tratamiento adicional junto con corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por Montelukast Pensa (ver sección 4.4)

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): Montelukast Pensa no está recomendado para uso en niños menores de 2 años de edad.
Para adultos de 15 años de edad o mayores, hay disponibles comprimidos de 10 mg.
Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años, hay disponibles comprimidos masticables de 4 mg.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

No deben sustituirse de forma brusca los corticosteroides inhalados u orales por montelukast. No existen datos que demuestren que se puedan reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast de forma conjunta.

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, que es una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deben estar atentos a si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollan estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

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

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos como cambios de comportamiento, depresión y tendencias suicidas en todos los grupos de edad que toman montelukast (ver sección 4.8). Los síntomas pueden ser graves y continuar si no se retira el tratamiento. Por lo tanto, se debe suspender el tratamiento

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

con montelukast si se presentan síntomas neuropsiquiátricos durante el tratamiento. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén alerta ante eventos neuropsiquiátricos e indíqueles que notifiquen a su médico si ocurren estos cambios de comportamiento..

Montelukast Pensa contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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 embriofetal. Los limitados datos procedentes de las bases de datos en embarazos que hay disponibles, no sugieren que exista una relación causal entre la administración de montelukast y la aparición de malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial. Montelukast Pensa 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 Pensa puede usarse durante la lactancia materna sólo si se considera claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que Montelukast Pensa afecte a la capacidad del paciente para conducir un coche o utilizar máquinas. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en ensayos clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos asmáticos de 15 años de edad o mayores.

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

- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 14 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:

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos de 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	

El perfil de seguridad con tratamientos prolongados de asma en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, hasta 2 años en adultos y hasta 12 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, no cambió.
Experiencia tras la comercialización

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

Sistema de clasificación de órganos	**Término de la reacción adversa**	**Categoría de frecuencia ***
Infecciones e infestaciones	infección respiratoria alta†	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	diátesis hemorrágica incrementada	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Poco frecuentes
	infiltración eosinofílica hepática	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	sueños anormales incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, tartamudeo	Poco frecuentes
	temblor	Raras
	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio)	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, adormecimiento, parestesias/hipoestesia, crisis	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis	Poco frecuentes
	síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4)	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	diarrea‡, náuseas‡, vómitos‡	Frecuentes
	boca seca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	niveles elevados de transaminasas en suero (ALT, AST)	Frecuentes
	hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto)	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción‡	Frecuentes
	Cardenales, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	angioedema	Raras
	eritema nodoso, eritema multiforme	Muy raras

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

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo	Artralgia, mialgia incluyendo calambre musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia‡	Frecuentes
	Astenia/fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes
*Categoría de frecuencia: Definida para cada término de reacción adversa por la incidencia notificada en la base de datos de los ensayos clínicos: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000). †Esta reacción adversa, notificada como Muy frecuentes en los pacientes que recibieron montelukast, se notificó también como Muy frecuente en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos. ‡Estas reacciones adversas, notificadas como Frecuentes en los pacientes que recibieron montelukast, se notificaron también como Frecuentes en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.		

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En ensayos en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/Kg en un niño de 42 meses de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las 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 se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de los receptores 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) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluidos broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD_4 inhalada a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un ß-agonista fue aditivo al producido por montelukast. El

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

tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos.

Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo). En pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 14 años de edad, montelukast, comparado con placebo, redujo los eosinófilos en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día, en comparación con placebo, se observaron mejoras significativas del FEV_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 ß-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 diurnos y nocturnos notificados por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para completar 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 ß-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 ß-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 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, 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 disminuyó el uso de ß-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 ß-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

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

cuadrados para el porcentaje de días con uso de ß-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 servició 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 6 a 14 años de edad (descensos máximos del FEV_1, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5% del FEV_1 basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, orales o de ambos tipos, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV_1 respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso de ß-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 ($C_{máx}$) se obtiene en 3 horas ($T_{máx}$) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ se alcanzó a las 2 horas de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73 % y disminuye al 63 % con una comida estándar.

Distribución

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

Metabolismo o Biotransformación

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

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

los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación

El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86 % de la radiactividad se recuperó en recogidas fecales de 5 días y < 0,2 % se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

Características en los pacientes:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis terapéutica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (> 69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis terapéutica. No se observaron anomalías en ratas.

Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes tras la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas (15.000 mg/m^2 y 30.000 mg/m^2 en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Manitol
Croscarmelosa sódica

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

Aspartamo
Óxido de hierro rojo (E-172)
Estearato magnésico
Aroma de cereza (maltodextrina, almidón alimentario modificado (maíz ceroso), aromas artificiales, triacetina, alcohol bencílico).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio-Aluminio en envases de 14, 28 y 98 comprimidos masticables.
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

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.003

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

Octubre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025

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