

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Unimark 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10,4, mg de montelukast sódico, que corresponden a 10 mg de montelukast.

**Excipientes con efecto conocido:** lactosa monohidrato (E951): 116,1 mg por comprimido.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color beige, planos por una cara y con el grabado «AUM101» en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Montelukast comprimidos recubiertos con película está indicado en el tratamiento del asma como tratamiento complementario en los pacientes adultos y adolescentes a partir de 15 años con asma persistente de leve a moderada, que no reciben un tratamiento suficiente únicamente mediante la inhalación de corticoesteroides y en los que los agonistas  $\beta$  de acción corta «a demanda» no permiten un control clínico suficiente del asma.

Montelukast comprimidos recubiertos con película también puede proporcionar un alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional a los asmáticos a los que se les ha recetado a causa del asma.

Montelukast también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis para adultos y adolescentes a partir de 15 años con asma, o con asma que cursa con rinitis alérgica estacional, es de un comprimido diario de 10 mg que se tomará por la noche.

##### Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse acompañado de una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua).

##### *Recomendaciones generales*

El efecto terapéutico de Montelukast comprimidos recubiertos con película sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Montelukast comprimidos recubiertos con película puede tomarse con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Montelukast comprimidos recubiertos con película aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma. Montelukast comprimidos recubiertos con película no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga el mismo principio activo: montelukast.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos, pacientes con insuficiencia renal o con deterioro hepático leve o moderado. No existen datos en pacientes con deterioro hepático grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

*Tratamiento con Montelukast comprimidos recubiertos con película en relación con otros tratamientos para el asma*

Montelukast comprimidos recubiertos con película puede añadirse a la pauta posológica que siga el paciente.

*Corticoesteroides inhalados:*

Montelukast comprimidos recubiertos con película se puede utilizar como tratamiento adicional en pacientes cuyo tratamiento con corticoesteroides inhalados y agonistas  $\beta$  de acción corta «a demanda» no permitan un control clínico suficiente del asma. En estos casos los corticoesteroides no se deben sustituir de manera brusca por Montelukast (ver sección 4.4).

Comprimidos masticables de 5 mg para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años.

### **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 por vía oral para tratar las crisis agudas de asma y que, para esos casos, tengan siempre a mano su medicación de rescate habitual. Si sufre una crisis aguda, se deberá usar un agonista  $\beta$  inhalado de acción corta. Los pacientes deben consultar a su médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de agonistas  $\beta$  de acción corta.

No deben sustituirse de forma brusca los corticoesteroides inhalados u orales por Montelukast.

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

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos como el montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, algunas veces con signos clínicos de vasculitis indicativos del síndrome de Churg-Strauss, una enfermedad que se suele tratar con corticoesteroides sistémicos. Estos casos se han asociado generalmente, pero no siempre, con la reducción o el abandono del tratamiento con corticoesteroides orales. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición del síndrome de Churg-Strauss. Los médicos deben vigilar si sus pacientes presentan eosinofilia, erupción vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas o neuropatía. Los pacientes que manifiesten estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

Los pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico tratados con montelukast deben seguir evitando el uso de ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Montelukast puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento a largo plazo 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 (etinilestradiol/noretisterona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza mediante la enzima CYP 3A4, debe utilizarse con precaución, sobre todo en niños, cuando se administre de forma simultánea con inductores de la CYP 3A4 tales como fenitoína, fenobarbital o rifampicina.

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

Los estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un sustrato de la enzima CYP 2C8 y, en menor medida, de la 2C9 y la 3A4. En un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor tanto de la CYP 2C8 como de la 2C9), el gemfibrozilo aumentó la exposición sistémica de montelukast en más de 4,4 veces. No suele ser preciso un ajuste de la dosis de montelukast si se administra junto a gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debe ser consciente de la posibilidad de un aumento de las reacciones adversas.

De acuerdo con los datos *in vitro*, no se prevé ninguna interacción farmacológica importante desde el punto de vista clínico con inhibidores de la CYP 2C8 menos potentes (p. ej. trimetoprima). La administración simultánea de montelukast con itraconazol, un potente inhibidor de la enzima CYP 3A4, no provocó ningún aumento importante de la exposición sistémica al 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 limitados procedentes de las bases de datos en embarazos disponibles no sugieren que exista ninguna relación causal entre la administración de montelukast comprimidos recubiertos con película y la aparición de malformaciones (p.ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido notificadas raramente durante la experiencia poscomercialización a nivel mundial.

No debe utilizarse Montelukast comprimidos recubiertos con película durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con montelukast.

##### Lactancia

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

Montelukast comprimidos recubiertos con película puede usarse durante la lactancia 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 o utilizar máquinas. Sin embargo, en muy raras ocasiones se han notificado casos de adormecimiento o mareo.

#### 4.8 Reacciones adversas

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

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4 000 asmáticos a partir de 15 años.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 asmáticos con rinitis alérgica estacional a partir de 15 años.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad

En los ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) relacionadas con el tratamiento en pacientes asmáticos tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Clasificación de órganos del sistema	Pacientes adultos de 15 años en adelante (dos ensayos de 12 semanas; n = 795)	Pacientes pediátricos de 6 a 14 años (un ensayo de 8 semanas; n = 201) (dos ensayos de 56 semanas; n = 615)
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Cefaleas
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	

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

#### Experiencia poscomercialización

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas notificadas durante el periodo de poscomercialización y su frecuencia según la clasificación de órganos del sistema y detallando el término específico. Las frecuencias se calcularon a partir de los ensayos clínicos pertinentes.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Categorías de frecuencia*
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta†	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento de la tendencia al sangrado	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia,	Poco frecuente
	Infiltración eosinofílica hepática	Muy rara

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Trastornos del sueño, como pesadillas, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, agitación que abarca comportamiento agresivo, hostilidad y depresión	Poco frecuentes
	Temblor	Rara
	Alucinaciones, ideas y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio), desorientación	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, adormecimiento, parestesia/hipoestesia, crisis epilépticas	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardíacos</b>	Palpitaciones	Rara
	Epistaxis	Poco frecuente
	Síndrome de Churg-Strauss (SCS, ver sección 4.4)	Muy rara
<b>Trastornos digestivos</b>	Diarrea†, náuseas†, vómitos†	Frecuentes
	Boca seca, dispepsia	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Aumento de las transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuentes
	Hepatitis (entre otras lesiones hepáticas colestásicas, hepatocíticas y de patrón mixto)	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	Erupción†	Frecuente
	Contusiones, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
	Eritema nudoso, eritema multiforme	Muy rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, mialgia que abarca calambres musculares	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia†	Frecuente
	Astenia, fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes
<p>*Categorías de frecuencia: se definen para cada término de reacción adversa según su incidencia en la base de datos de ensayos clínicos: muy frecuentes (&gt; 1/10), frecuentes (&gt; 1/100 a &lt; 1/10), poco frecuentes (&gt; 1/1.000 a &lt; 1/100), raras (&gt; 1/10.000 a &lt; 1/1.000), muy raras (&lt; 1/10.000).</p> <p>†Esta reacción adversa, clasificada como muy frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, también fue clasificada como muy frecuente en los pacientes que recibieron un placebo en los ensayos clínicos.</p> <p>†Esta reacción adversa, clasificada como frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, también fue clasificada como frecuente en los pacientes que recibieron un placebo en los ensayos clínicos.</p>		

#### 4.9 Sobredosis

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

semanas, y en ensayos a corto plazo en 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 poscomercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis de hasta 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los signos analíticos y clínicos observados concordaban con el perfil de seguridad observado en adultos y pacientes pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia concordaban con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

No se sabe si montelukast es dializable por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonista del receptor de leucotrienos, código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteínicos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) son potentes icosanoides 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). El receptor CysLT de tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) se encuentra en las vías respiratorias humanas (por ejemplo en las células de la musculatura lisa y en los macrófagos de las vías respiratorias) y otras células proinflamatorias (como los eosinófilos y ciertas células precursoras mieloides). Los receptores CysLT se han relacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, sus efectos abarcan broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los receptores CysLT se liberan de la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno tanto en las reacciones de la fase temprana como las de la fase tardía y se han relacionado con los síntomas de la rinitis alérgica. En las pruebas de exposición intranasal con receptores CysLT se observa un aumento de la resistencia de las vías nasales y de los síntomas de congestión nasal.

El montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub>. En ensayos clínicos, el montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por  $LTD_4$  inhalado en dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación en el intervalo de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un agonista  $\beta$  fue aditivo con respecto al producido por el montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. El montelukast, en comparación con un 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) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En los ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con un placebo se observaron mejoras significativas del FEV<sub>1</sub> a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 % y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 l/min y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de agonistas  $\beta$  (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.

Los ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticoesteroides inhalados (porcentaje de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 % en comparación con 1,04 %; uso de agonistas  $\beta$ : -8,70 % en comparación con 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200  $\mu$ g dos veces al día con un espaciador), el montelukast mostró una respuesta

inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas, la beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (porcentaje de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 % y 13,3 %; uso de agonistas β: -28,28 % y -43,89 %). Sin embargo, en comparación con la 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<sub>1</sub> de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast obtuvieron la misma respuesta).

Se realizó un ensayo clínico para evaluar el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en asmáticos adultos de 15 años en adelante que además padecen rinitis alérgica estacional. En este ensayo la administración de un comprimido diario de 10 mg de montelukast, en comparación con el placebo, demostró una mejora estadísticamente significativa de la puntuación de síntomas diarios de rinitis. La Puntuación de síntomas diarios de rinitis es una media entre la puntuación de los síntomas nasales diurnos (media de la congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal) y la puntuación de los síntomas nocturnos (media de la congestión nasal al despertarse, dificultad para dormirse y la puntuación de despertarse nocturnos). Las evaluaciones globales de rinitis alérgicas por parte de pacientes y médicos mejoraron significativamente en comparación con el placebo. La evaluación de la eficacia frente al asma no fue un objetivo principal de este estudio.

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de 5 mg de montelukast una vez al día en comparación con un 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 l/min y 17,8 l/min del PEF<sub>R</sub> matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de agonistas β «a demanda» (cambios de -11,7 % y +8,2 % respecto a los valores basales).

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 el montelukast y 32,40 % con un placebo; tiempo hasta la recuperación a menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 44,22 min 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 (descensos máximos del FEV<sub>1</sub>, 18,27 % y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 17,76 min y 27,98 min). Se demostró el efecto en ambos ensayos al final del intervalo de administración de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico que recibían simultáneamente corticoesteroides inhalados u orales, el tratamiento con montelukast, comparado con el placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales del 8,55 % y del -1,74 % y una disminución del uso total de agonistas β 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 los comprimidos recubiertos con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C<sub>máx</sub>) se alcanza 3 horas (T<sub>máx</sub>) después de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la C<sub>máx</sub> no se ven afectadas por una comida normal. 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<sub>máx</sub> 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 normal.

### Distribución

Montelukast se une en más de un 99 % a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio del 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 los estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado de equilibrio en adultos y niños.

Los 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 las enzimas del citocromo P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico del 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 muestras fecales de 5 días y menos del 0,2 % se recuperó en la orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral del montelukast, indica que el 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 de leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el 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 del montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad en animales, se observaron alteraciones mínimas de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron un aumento de la secreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones blandas y desequilibrio iónico. Estos se produjeron con dosis que originaban una exposición sistémica más de 17 veces superior a la observada con la dosis clínica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (232 veces superior a la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, el 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 sistémica clínica observada con la dosis clínica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha observado que el 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 en dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas (15.000 mg/m<sup>2</sup> y 30.000 mg/m<sup>2</sup> en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (en base a un paciente adulto de 50 kg de peso).

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



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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Estearato de magnesio (E572)

**Recubrimiento:** Opadry amarillo 20A520016 (hipromelosa 6 cps, hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), cera de carnauba, óxido de hierro rojo (E172).

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 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 la humedad.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están envasados en un blíster con capas de poliamida orientada, aluminio y PVC/aluminio. **Los blísteres vienen envasados en una caja.**

Tamaño del envase: 30 comprimidos.

### 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

Unimark Remedies s.r.o.,  
Praha 2, Vinohrady, Bělehradská 568/92,  
PSČ 120 00,  
República checa

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

79.466

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

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