FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Montelukast Unimark 5 mg comprimidos masticables EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene 5,2 mg de montelukast sódico, que corresponden a 5 mg de montelukast.

Excipientes con efecto conocido: aspartamo (E951): 1,20 mg por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

5 mg.
Comprimidos masticables.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color rosa, de 9,6 mm de diámetro planos por una cara y con el grabado «AUM103» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Montelukast está indicado en el tratamiento del asma como tratamiento complementario en los pacientes de entre 6 y 14 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 β de acción corta «a demanda» no permiten un control clínico suficiente del asma.

Montelukast también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticoesteroides inhalados en dosis bajas para pacientes de entre 6 y 14 años de edad con asma persistente leve, que no tienen antecedentes recientes de crisis de asma graves que hayan requerido el uso de corticoesteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticoesteroides inhalados (ver sección 4.2).

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

Población pediátrica

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 comprimidos masticables debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. El comprimido puede masticarse o tragarse. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Forma de administración

Vía oral.

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

El comprimido puede masticarse o tragarse. Si se traga, debe acompañarse de una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua).

Recomendaciones generales

El efecto terapéutico de Montelukast comprimidos masticables 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.

No es necesario ajustar la dosis en 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.

Montelukast como opción de tratamiento alternativa a la inhalación de corticoesteroides a dosis bajas en asma persistente leve

No se recomienda administrar montelukast en monoterapia a pacientes con asma persistente moderada. El uso de montelukast como alternativa al tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides inhalados en niños con asma persistente leve solo debe considerarse en pacientes que no tengan antecedentes recientes de crisis de asma graves que hayan requerido el uso de corticoesteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticoesteroides 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 control suficiente del asma en el plazo aproximado de un mes de seguimiento, debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antinflamatorio diferente o adicional según las recomendaciones del sistema escalonado para el 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 se utilice Montelukast comprimidos masticables como tratamiento adicional junto con corticoesteroides inhalados, estos no se deben sustituir de manera brusca por Montelukast comprimidos masticables (ver sección 4.4).

Otras dosis y presentaciones diferentes

Comprimidos recubiertos con película de 10 mg para personas de más de 15 años.

Comprimidos masticables de 4 mg para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; Este medicamento contiene una fuente de fenilalanina, lo que puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

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 β inhalado de acción corta. Los pacientes deben consultar a su médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de agonistas β de acción corta.

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

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

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.

Montelukast 5 mg comprimidos masticables contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina, lo que puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria. Cada comprimido masticable de 5 mg contiene fenilalanina en una cantidad equivalente a 0,674 mg por dosis.

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

<u>Embarazo</u>

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

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

Los datos limitados procedentes de las bases de datos en embarazos disponibles no sugieren que exista ninguna relación causal entre la administración de montelukast 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 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 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 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 clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores.
- 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 (≥1/100 a <1/10) relacionadas con el tratamiento en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Clasificación de órganos del sistema	**Pacientes 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

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

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
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño, como pesadillas, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud , agitación que abarca comportamiento agresivo, hostilidad y depresión	Poco frecuentes
	Temblor	Rara
	Alucinaciones, desorientación, ideas y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio)	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, adormecimiento, parestesia/hipoestesia, crisis epilépticas	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Poco frecuente
	Síndrome de Churg-Strauss (SCS, ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos digestivos	Diarrea‡, náuseas‡, vómitos‡	Frecuentes
	Boca seca, dispepsia	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuentes
	Hepatitis (entre otras lesiones hepáticas colestásicas, hepatocíticas y de patrón mixto)	Muy raras
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción‡	Frecuente
	Contusiones, urticaria, prurito	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
	Eritema nudoso, eritema multiforme	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia que abarca calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia‡	Frecuente
	Astenia, fatiga, malestar general, edema	Poco frecuentes

Categorías de frecuencia*: se definen para cada término de reacción adversa según su incidencia en la base de datos de 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, 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.

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

†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.

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 adultos 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: RO3D CO3,

Los leucotrienos cisteinílicos (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 cisteinílicos (CysLT) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, que abarcan broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

El montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$. 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 β 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). En pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 14 años de edad y en adultos, el montelukast comparado con un placebo redujo los eosinófilos 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_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 l/min y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de agonistas β (cambios respecto a los valores basales de -26,1 % y 4,6 %, respectivamente). La 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.

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

Los ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticoesteroides inhalados (porcentaje de cambio del FEV_1 respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 % en comparación con 1,04 %; uso de agonistas β: –8,70 % en comparación con 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 µg 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_1 respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 % y 13,3 %; uso de agonistas β: –28,28 % y –43,89 %). Sin embargo, en comparación con 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_1 de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast obtuvieron la misma respuesta).

En un ensayo comparativo con un placebo de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, 4 mg de montelukast una vez al día mejoraron los parámetros de control del asma en comparación con un placebo independientemente del tratamiento de control de administración simultánea (corticoesteroides nebulizados o inhalados, o ácido cromoglícico nebulizado o inhalado). El 60 % de los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento de control. El montelukast mejoró los síntomas diurnos (como tos, sibilancia, problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con el placebo. El montelukast también redujo significativamente el uso de agonistas β «a demanda» y de corticoesteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con el placebo. Los pacientes que recibieron montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibían el placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

En un ensayo de 12 meses de duración comparativo con un placebo en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad con asma leve y exacerbaciones episódicas, 4 mg de montelukast administrados una vez al día redujeron significativamente ($p \leq 0{,}001$) la tasa anual de episodios de exacerbaciones (EE) del asma en comparación con el placebo (1,60 EE frente a 2,34 EE, respectivamente), (EE se definió como ≥ 3 días consecutivos con síntomas diurnos que requerían el uso de agonistas β o corticoesteroides [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 a 44,1.

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_1 respecto a los valores basales; cambios de 27,9 l/min y 17,8 l/min del PEFR 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 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, el montelukast se mostró no inferior a la fluticasona en relación con el porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate (DSR) del asma, el criterio principal de valoración. En promedio durante el periodo de tratamiento de 12 meses, el porcentaje de DSR del asma aumentó de 61,6 % a 84,0 % en el grupo de montelukast y de 60,9 % a 86,7 % en el grupo de la fluticasona. La diferencia entre los grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el porcentaje de DSR del asma fue estadísticamente significativa (de –2,8 con un IC del 95 % de –4,7 a –0,9), pero se mantuvo en el límite predefinido para ser no inferior clínicamente. Tanto el montelukast como la fluticasona mejoraron también el control del asma en los criterios secundarios de valoración evaluados durante el periodo de tratamiento de 12 meses:

- El FEV_1 aumentó de 1,83 l a 2,09 l en el grupo del montelukast y de 1,85 l a 2,14 l en el grupo de la fluticasona. La diferencia entre los 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 a 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 del

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

cambio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV_1 previsto fue significativa: del –2,2 % con un IC del 95% de –3,6 a –0,7.

- El porcentaje de días con uso de agonistas β descendió de 38,0 a 15,4 en el grupo del montelukast y de 38,5 a 12,8 en el grupo de la fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados para el porcentaje de días con uso de agonistas β fue significativa: del 2,7 % con un IC del 95% de 0,9 a 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 de un médico, una visita al servicio de urgencias o una hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y de 25,6 en el grupo de fluticasona; la *odds ratio* (IC del 95 %) fue significativa: de 1,38 (de 1,04 a 1,84).

- El porcentaje de pacientes con uso de corticoesteroides sistémicos (principalmente orales) durante el periodo del ensayo fue del 17,8 % en el grupo del montelukast y del 10,5 % en el grupo de la fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3 % con un IC del 95 % de 2,9 a 11,7. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3 % con un IC del 95 % de 2,9 a 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 el montelukast y 32,40 % con un placebo; tiempo hasta la recuperación a menos del 5 % del FEV1 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 de entre 6 y 14 años de edad (descensos máximos del FEV_1, 18,27 % y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a menos del 5 % del FEV_1 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_1 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 ($C_{máx}$) se alcanza 3 horas ($T_{máx}$) después de 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 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 $C_{máx}$ 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 normal.

Después de la administración del comprimido masticable de 4 mg a pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad en ayunas, la $C_{máx}$ se alcanzó 2 horas después de la administración. La $C_{máx}$ media es un 66 % mayor y la $C_{mín}$ es menor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg.

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

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

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^2 y 30.000 mg/m^2 en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (en base a un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones 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).

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

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

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Óxido de hierro rojo (E172)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Aroma de cereza (Cherry 501027 AP0551) {compuesto por: maltodextrina de maíz, aromatizante natural, aromatizantes idénticos a los naturales}
Aspartamo (E951)
Estearato de magnesio (E572)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79.468

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO