

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Monkasta 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de montelukast (como montelukast sódico).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 81,94 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son de color albaricoque, redondos, ligeramente biconvexos y con bordes biselados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Monkasta está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β -agonistas de acción corta “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma. En aquellos pacientes asmáticos en los que Monkasta está indicado para el asma, Monkasta también puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Recomendaciones generales

El efecto terapéutico de Monkasta sobre los parámetros de control del asma se produce en un día.

Monkasta puede ser tomado con o sin alimentos.

Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Monkasta aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

Los comprimidos de Monkasta no deben ser usados concomitantemente con otros medicamentos que contengan el mismo principio activo, montelukast.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o 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 hombres y mujeres.

Tratamiento con Monkasta en relación con otros tratamientos para el asma:

Montelukast puede ser añadido al régimen terapéutico existente de un paciente.

Corticosteroides inhalados: Monkasta puede ser usado como tratamiento adicional en pacientes, cuando los corticosteroides inhalados más los agonistas β de acción corta "a demanda" no consigan un control clínico suficiente. No deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por Monkasta (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No Monkasta 10 mg comprimidos masticables a niños menores de 15 años. La seguridad y eficacia de montelukast 10 mg comprimidos masticables en niños menores de 15 años no se ha establecido.

5 mg comprimidos masticables están disponibles para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad.

4 mg comprimidos masticables están disponibles para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad.

Forma de administración

Via oral

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 β -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un β -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 en ocasiones, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos los médicos deben estar atentos por 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 se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

El tratamiento con montelukast no altera el hecho que los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina eviten tomar aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños que toman Monkasta 10 mg (ver sección 4.8). Los pacientes y los médicos deben estar alertas a los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes y/o cuidadores deben ser informados de notificar a su médico si se producen estos cambios. Los

prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Monkasta 10 mg si se producen estos eventos.

Advertencia especial sobre los excipientes

Monkasta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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 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 fármacos: 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 se administre de forma conjunta 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 procedentes de un ensayo clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Estudios *in vitro* han mostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y de un modo significativamente menor, de 2C9, y 3A4. En estudio clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9), gemfibrozilo aumentó en 4,4 veces la exposición sistémica de gemfibrozilo. No es necesario ajustar la dosis habitual de montelukast tras la administración con gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debe ser consciente de la posibilidad de un aumento de las reacciones adversas.

Basándose en datos *in vitro*, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (por ej. trimetoprim). La administración conjunta de montelukast con itraconazol, un inhibidor potente del CYP 3A4, no produjo un aumento 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 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 postcomercialización a nivel mundial.

Montelukast puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Lactancia

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

Montelukast puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Fertilidad

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 casos muy raros, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en los siguientes ensayos clínicos:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 adultos y pacientes adolescentes de 15 años de edad y mayores.
- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 400 adultos y pacientes adolescentes asmáticos con rinitis alérgica estacional de 15 años de edad y mayores.
- Los comprimidos masticables de 5 mg en 1750 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron notificadas de forma frecuente ($>1/100$, $<1/10$) en pacientes tratados con Montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Sistemas de clasificación de órganos	Pacientes adultos y adolescentes 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=120)
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	

En ensayos clínicos de tratamientos prolongados con un número limitado de pacientes, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 6 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, el perfil de seguridad no se modificó.

Las reacciones adversas descritas en postcomercialización se enumeran en la tabla más abajo por Sistemas de Clasificación de Órganos y término específico de Experiencia Adversa. Las Categorías de Frecuencias se estimaron basándose en ensayos clínicos relevantes.

Sistemas de clasificación de órganos	Categoría de Frecuencia	Reacción adversa
---	--------------------------------	-------------------------

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección respiratoria alta†
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	mayor posibilidad de hemorragia
	Muy raras	trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
	Muy Raras	infiltración eosinofílica hepática
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor [§])
	Raras	alteración de la atención, alteración de la memoria
	Muy Raras	alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida y (suicidalidad), síntomas obsesivo-compulsivo, disfemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones
Trastorno cardíaco	Raras	palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	epistaxis
	Muy Raras	síndrome de Churg-Strauss (CSS) (ver sección 4.4)
	Muy raras	eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	diarrea‡, náuseas‡, vómitos‡
	Poco frecuentes	sequedad de boca, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST)
	Muy Raras	hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción ‡
	Poco frecuentes	hematomas, urticaria, prurito
	Raras	angioedema
	Muy Raras	eritema nodoso, eritema

		multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	enuresis en niños
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	pirexia.‡
	Poco frecuentes	astenia/fatiga, malestar general, edema
<p>*Categoría de frecuencia: Definida para cada 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)</p> <p>†Esta experiencia adversa, descrita como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue descrita también como Muy Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos.</p> <p>‡Esta experiencia adversa, descrita como Frecuente en los pacientes que recibieron montelukast, fue descrita también como Frecuente en los pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos.</p>		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

En ensayos en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes adultos 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 consistentes con el perfil de seguridad observado en pacientes adultos y pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas.

Síntomas de sobredosis

Las experiencias adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Manejo de la sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con montelukast.

Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, antagonistas de los receptores de leucotrienos.
Código ATC: R03DC03

Mecanismo de acción

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT1) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos durante las reacciones de la fase temprana y tardía y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica. Se ha demostrado que la exposición intranasal con CysLTs aumenta la resistencia nasal de las vías respiratorias y los síntomas de la obstrucción nasal. Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD₄ inhalado 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 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) y en la sangre periférica mejorando el control clínico del asma.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV₁ a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 vs 2,7 %), el flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 L/min vs 3,3 L/min), así como una reducción significativa del uso total de β -agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 vs -4,6 %). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas 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 FEV₁ respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast vs beclometasona fueron respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de β -agonistas: -8,70 % vs 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μ 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 FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast vs beclometasona, respectivamente: 7,49 vs 13,3 %; uso de β -agonistas: -28,28 % y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV₁ de alrededor del 11 % o

más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

Se realizó un ensayo clínico para evaluar montelukast en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional concomitante. En este ensayo, los comprimidos de Montelukast de 10 mg, administrados una vez al día, demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice de Síntomas Diarios de Rinitis, comparados con placebo. El índice de Síntomas Diarios de Rinitis es el promedio del índice de los Síntomas Nasales Diurnos (media de congestión nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal) y el índice de Síntomas Nocturnos (media de índices de congestión nasal al despertarse, de dificultad al ir a dormir y de despertares nocturnos). Las evaluaciones globales de rinitis alérgica por pacientes y médicos mejoraron significativamente, comparadas con placebo. La evaluación de la eficacia en el asma no era un objetivo primario en este estudio.

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 7 de 9 respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV1 respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFr matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β -agonistas "a demanda" (cambios de -11,7% y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV1, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV1 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 (descensos máximos del FEV1, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV1 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 FEV1 respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de β -agonistas de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

Población pediátrica

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 tres 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.

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.

Citocromo P450 2C8 es la enzima más importante en el metabolismo de montelukast. Además, 3A4 y 2C9 pueden tener una contribución menor, a pesar de que itraconazol, un inhibidor de CYP 3A4 demostró que no cambia las variables farmacocinéticas de montelukast en individuos sanos que recibieron 10 mg diarios de montelukast. Sobre la base de resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, 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 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/m² y 30.000 mg/m² 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

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa en polvo

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Propilenglicol

Oxido de hierro rojo (E172)

Oxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (OPA/Al/PVC/Al), tamaño del envase: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 y 200 comprimidos recubiertos con película por caja.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72932

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

Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019