

# MONTELUKAST

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

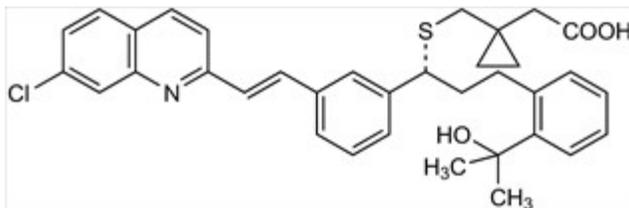
Montelukast 5 mg Comprimidos masticables

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Montelukast sódico equivalente a Montelukast base 5,0 mg.

Excipientes c.s.



1-[[[(R)-m-[(E)-2-(7-cloro-2-quinolil)-vinil]- $\alpha$ -[o-(1-hidroxi-1-metiletil)fenetil]-benzil]tio)metil] cyclopropaneacetato de sodio

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Montelukast 5 mg se presenta en forma de comprimidos masticables para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en niños de 6 a 14 años de edad:

- Para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos.
- También para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetil salicílico.
- La prevención de la bronco-constricción inducida por ejercicio.
- Para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Asma

La dosis pediátrica para pacientes de entre 6 y 14 años de edad es de un comprimido masticable de 5 mg diario, que se tomará por la noche. Los comprimidos se deben masticar antes de tragarse. Si se toma junto con alimentos, Montelukast 5 mg debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

*Recomendaciones generales.*

El efecto terapéutico de Montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

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

No se recomienda administrar montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderada. El uso de montelukast como alternativa al tratamiento con dosis bajas de corticosteroides inhalados en pacientes 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.

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 en el plazo aproximado de un mes, debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional conforme recomienda el sistema escalonado para 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 como tratamiento adicional junto con corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por Montelukast (ver sección 4.4).

#### Prevención de la bronco-constricción inducida por el ejercicio

Para la prevención de la bronco-constricción inducida por el ejercicio, se recomienda una dosis de 5 mg, tomada al menos 2 horas antes del ejercicio.

No se debe tomar una dosis adicional de Montelukast en las 24 horas siguientes a la toma de una dosis previa. Aquellos pacientes que toman Montelukast para otra indicación (incluyendo asma crónico), no deben tomar una dosis adicional para prevenir la bronco-constricción inducida por el ejercicio. Se recomienda que todos los pacientes tengan disponible un  $\beta$ -agonista de acción corta.

#### Rinitis alérgica

Para la rinitis alérgica estacional o perenne, se recomienda una dosis de 5 mg una vez al día.

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores, existe una formulación de comprimidos de 10 mg.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- En niños menores de 6 años.
- Embarazo y lactancia.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Montelukast no es útil para el manejo del episodio agudo de asma. Sí con el consumo de este medicamento se observa cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, comunicarse inmediatamente con el médico tratante.

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  $\beta$ -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un  $\beta$ -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 ocasiones raras, 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 desarrollen 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.

Montelukast contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que cada comprimido masticable de 5 mg contiene fenilalanina en una cantidad equivalente a 1,5 mg de fenilalanina por dosis.

Montelukast contiene manitol, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo Diabetes mellitus.

#### **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 medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, 2C8 y 2C9, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando 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 medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, y en menor medida, de 2C9 y 3A4. En un estudio de interacción farmacológica que incluía montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9), gemfibrozilo incrementó la exposición sistémica a montelukast 4,4 veces. No es necesario ajustar la dosis habitual de montelukast con la administración conjunta con gemfibrozilo u otros inhibidores potentes de CYP 2C8, pero el médico debe tener en cuenta la posibilidad de un incremento en las reacciones adversas.

En base a los datos *in vitro*, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente importantes con inhibidores menos potentes de CYP 2C8 (p. ej., trimetoprim). La administración conjunta de montelukast con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP 3A4, dio como resultado un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

##### Uso durante el embarazo

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

Los limitados datos 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.

No se recomienda el uso de Montelukast durante el embarazo.

#### Uso durante la 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. No se recomienda el uso de Montelukast durante la lactancia materna.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8. Reacciones adversas**

La reacción adversa relacionada con el tratamiento que ha sido notificada de forma frecuente (>1/100 a <1/10) en pacientes asmáticos tratados con montelukast es cefalea.

Las reacciones adversas notificadas en el uso tras la comercialización se enumeran en la siguiente tabla. Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección respiratoria alta
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Diátesis hemorrágica incrementada
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
	Muy rara	Infiltración hepática eosinofílica
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Sueños anormales incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor)
	Rara	Alteración de la atención, alteración de la memoria
	Muy rara	Alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio)
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Mareo, adormecimiento, parestesias/hipoestesia, crisis.
Trastornos cardiacos	Rara	Palpitaciones

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Epistaxis
	Muy rara	Síndrome de Churg-Strauss (SCS) (ver sección 4.4), eosinofilia pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos
	Poco frecuente	Boca seca, dispepsia
Trastornos hepato biliares	Frecuente	Niveles elevados de transaminasas en suero (ALT, AST)
	Muy rara	Hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción
	Poco frecuente	Cardenales, urticaria, prurito
	Rara	Angioedema
	Muy rara	Eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	Poco frecuente	Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Pirexia
	Poco frecuente	Astenia/fatiga, malestar general, edema

#### **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 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 semanas 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. 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.

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<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 (CysLT<sub>1</sub>) 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 CysLT<sub>1</sub>. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD<sub>4</sub> 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 β-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, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) se obtiene en 3 horas (T<sub>max</sub>) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la C<sub>max</sub> 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 de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

Con el comprimido masticable de 5 mg, la C<sub>max</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 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.

#### 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, CYP 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 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<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 (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**

Manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, aspartame, óxido de hierro rojo, esencia frutilla, agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses.

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Montelukast 5 mg se presenta en caja por 10 y 30 comprimidos (tabletas) masticables en foil de aluminio/aluminio por 10 comprimidos cada uno.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

#### **7. FABRICANTE**

Sanofi-Aventis de Colombia

Carrera 9 N° 30 – 20, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

#### **8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

Rep. Dominicana: Sanofi-aventis de la Rep. Dominicana S.A.

Perú: Genfar Perú S.A.

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

04 de Junio de 2015.

#### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

U.S. Department of Health and Human Services. FDA Approved Drug Products. Drugs@FDA.

<http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/c2fb5f1f-80a1-467d-afed-4a15eb4480dc/c2fb5f1f-80a1-467d-afed-4a15eb4480dc.xml>