

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LUCASTE****GRANULADO ORAL 4 mg****EN SOBRES****COMPOSICIÓN:**

Cada sobre de 500 mg contiene:

Montelukast (Como Montelukast de Sodio).....4,0 mg

Excipientes .....c.s. 1 sobre

Excipientes c.s.: Manitol, Hiprolosa, Estearato de Magnesio.

**FARMACOLOGÍA****-Farmacodinámica**

**Mecanismo de Acción:** los leucotrienos cisteínicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) son potentes eicosanoides inflamatorios, producto del metabolismo del ácido araquidónico y liberados de varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos importantes mediadores pro-asmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteínicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) se encuentra en las vías aéreas de humanos (incluso células musculares lisas y macrófagos de la vía aérea) y en otras células pro-inflamatorias (incluso eosinófilos y determinadas células-tronco mieloides). Los CysLT fueron correlacionados con la fisiopatología del asma y de la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos, incluso un número de acciones en las vías aéreas, incluyen broncoconstricción, secreción de mucosidad, aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLT son asociados a los síntomas y liberados de la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno durante las fases de reacción precoz y tardía. La estimulación intranasal con los CysLTs tiene mostrado aumento en la resistencia de la vía nasal y de los síntomas de obstrucción nasal.

El montelukast es un potente compuesto activo por vía oral que mejora significativamente los parámetros de la inflamación asmática. Con base en los bioensayos bioquímicos y farmacológicos, él se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT1 (prefiriéndolo a otros receptores farmacológicamente importantes de las vías aéreas, tales como los receptores prostanoideos,

colinérgicos o  $\beta$ -adrenérgicos). El montelukast inhibe las acciones fisiológicas del LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> y en el receptor CysLT1 sin actividad agonista.

#### **-Farmacocinética**

**Absorción:** el montelukast es rápida y casi completamente absorbido después de la administración oral.

La coadministración de puré de manzana o de una comida-estándar con los gránulos orales no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de montelukast, de acuerdo con lo determinado por la AUC (1225,7 *versus* 1223,1 ng•h/mL, con o sin puré de manzana, respectivamente, y 1191,8 *versus* 1148,5 ng•h/mL, con o sin una comida -estándar, respectivamente).

También demostraron el perfil de seguridad de montelukast de sodio gránulos orales con la administración de gránulos orales de 4 mg, independientemente del horario de consumo de alimentos.

**Distribución:** la ligación del montelukast a las proteínas plasmáticas es superior a 99%. El volumen de distribución en estado de equilibrio del montelukast es de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudios en ratones, que utilizaron montelukast marcado radioactivamente, demostraron mínima distribución por la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones del material radio marcado, 24 horas después de la dosis, fueron mínimas en todos los otros tejidos.

**Metabolismo:** el montelukast es ampliamente metabolizado. Tiene un extenso efecto de primer paso hepático, principalmente vía CYP2C8. Se metaboliza a metabolitos sin actividad especificada.

**Eliminación:** la depuración plasmática del montelukast es de aproximadamente 45 mL/min en adultos saludables. Montelukast y sus metabolitos son excretados casi que exclusivamente por la bilis (vía fecal).

En diversos estudios, la media-vida plasmática media del montelukast fue de 2,7 a 5,5 horas en jóvenes saludables. La farmacocinética del montelukast es casi lineal para dosis de hasta 50 mg administradas por vía oral. Ninguna diferencia en la farmacocinética fue notada entre las dosis administradas por la mañana o a la noche. Con la administración de 10 mg de montelukast una vez al día, hubo pequeño acúmulo del medicamento inalterado en el plasma (aproximadamente 14%).

#### **USO ORAL**

#### **4 mg GRÁNULOS ORALES - USO PEDIÁTRICO DE 6 MESES A 5 AÑOS**

#### **CLASIFICACIÓN**

Otros fármacos de uso sistémico para enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Antagonistas de receptores de leukotrienos.

Código ATC: R03DC03

## INDICACIONES

Lucaste (Montelukast) está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 12 meses de edad o mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma y para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Montelukast está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores). Reservar su uso para pacientes que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos.

## DOSIFICACIÓN

### POSOLOGÍA Y MODO DE USAR

El montelukast de sodio debe ser administrado una vez al día. Para asma, la dosis debe ser administrada en la noche. Para rinitis alérgica el horario de la administración puede ser adaptado para atender a las necesidades del paciente.

Pacientes con ambas asma y rinitis alérgica deben tomar diariamente sólo en la noche.

**Pacientes pediátricos de 2 a 5 años con asma y/o rinitis alérgica:** la posología es de 1 comprimido masticable de 4 mg diariamente o un sobre de gránulos orales de 4 mg diariamente.

**Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años con asma:** la posología es de un sobre de gránulos orales de 4 mg diariamente.

### Administración de los Gránulos Orales

Los gránulos orales de montelukast de sodio pueden ser administrados directamente en la boca, mezclados en una cuchara de alimentación liviana (por ejemplo, puré de manzana), fría en temperatura ambiente, o disueltas en una cuchara de té (5 mL) de fórmula para bebés o leche materna en temperatura ambiente o fría. El sobre no debe ser abierto hasta estar listo para uso.

Después de la apertura del sobre, toda la dosis de montelukast de sodio gránulos orales se debe administrar inmediatamente (en hasta 15 minutos). Si es mezclado con alimentos, o disuelto en la fórmula para bebés o en la leche materna, montelukast de sodio gránulos orales no debe ser almacenado para uso posterior. Los gránulos de montelukast de sodio no deben ser disueltos en

ningún líquido diferente de la fórmula para bebés o de la leche materna para administración. Sin embargo, pueden ser tomados líquidos después de su administración.

### **Recomendaciones Generales**

El efecto terapéutico de montelukast de sodio en los parámetros de control del asma ocurre en un día. El montelukast de sodio en comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales puede ser tomado con o sin alimentos. Los pacientes deben ser aconsejados a continuar tomando montelukast de sodio en cuanto el asma esté controlada, así como durante períodos de agravamiento del asma.

No es necesario ajuste posológico para pacientes pediátricos, adultos mayores, pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada, o aún ajuste con base en el sexo del paciente.

### **El Tratamiento con montelukast de sodio en Relación a Otros Tratamientos para Asma:**

Montelukast de sodio puede ser añadido al esquema de tratamiento ya existente.

#### **Reducción en la Terapia Concomitante:**

Tratamientos con Broncodilatadores: montelukast de sodio puede ser agregado al esquema de tratamiento de los pacientes sin control adecuado sólo con el uso de broncodilatadores. Cuando la respuesta clínica fuese evidente (generalmente después de la primera dosis), el tratamiento con broncodilatador podrá ser reducido, según se tolerado.

Corticosteroides Inhalatorios: el tratamiento con montelukast de sodio proporciona beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalatorios. Se puede reducir la dosis del corticosteroide según sea tolerado. La dosis debe ser reducida gradualmente bajo supervisión médica. En algunos pacientes, la dosis de corticosteroides inhalatorios puede ser reducida gradualmente, hasta la suspensión completa. El montelukast de sodio no debe sustituir de forma abrupta los corticosteroides inhalatorios.

**Conducta en caso de dosis omitida:** si el paciente olvidare una dosis, debe ser reiniciado el esquema habitual de un comprimido o un sobre una vez al día.

#### **EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)**

El montelukast de sodio ha sido generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas, las cuales fueron usualmente leves, generalmente no requirieron discontinuación del tratamiento. La incidencia global de las reacciones adversas relacionadas con montelukast de sodio fue comparable a la del placebo.

Las reacciones adversas más comunes son las siguientes: Infección del tracto respiratorio, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis y otitis.

En adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad las reacciones adversas descritas son:

Generales: dolor abdominal, fatiga, fiebre, dispepsia, dolor dental, gastroenteritis, cefalea, mareos, tos, congestión nasal, infección del tracto respiratorio, prurito, incremento de las ALT y AST, piuria.

En pacientes pediátricos entre 6 y 14 años de edad las reacciones adversas descritas son faringitis, fiebre, sinusitis, cefalea, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral, laringitis.

En pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad, las reacciones adversas descritas son: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, faringitis, otitis, gripe, erupción cutánea, dolor de oído, gastroenteritis, dermatitis, conjuntivitis.

En pacientes pediátricos entre 6 y 23 meses de edad, las reacciones adversas descritas son: infección respiratoria, sibilancias, otitis media, faringitis, tonsilitis, tos, rinitis.

Experiencias post-comercialización: Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la comercialización de Montelukast:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: mayor tendencia a la hemorragia.

Sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, infiltración eosinofílica hepática.

Trastornos psiquiátricos: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, alteración del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo el suicidio), tremor.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos cardíacos: palpitaciones

Trastornos respiratorios: epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis colestásica, lesión hepatocelular. La mayoría de estos eventos se produjeron en pacientes con factores de riesgo de enfermedad hepática (como administración concomitante con otros medicamentos), o pacientes con potencial desarrollo de enfermedad hepática.

Trastornos de la piel: angioedema, hematoma, eritema, prurito, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares.

Trastornos generales: edema. Los pacientes con asma en tratamiento con Montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces puede presentar características clínicas de

vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que suele tratarse con corticosteroides sistémicos.

Estos efectos normalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los pacientes podrían presentar erupción cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía si se desarrolla eosinofilia.

### **Experiencias adversas reportadas después de la comercialización:**

Las siguientes reacciones adversas se reportaron después de la comercialización de Montelukast sódico. Como estas reacciones fueron voluntariamente reportadas por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma confiable o establecer la relación causal con la exposición al medicamento.

Infecciones o infestaciones: infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: aumento de la tendencia a sangrar, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y, muy raramente, infiltración eosinofílica hepática.

Trastornos psiquiátricos que incluyen entre otros: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, alteraciones del sueño incluyendo pesadillas, disfemia (tartamudeo), alucinaciones, insomnio, irritabilidad, deterioro de la memoria, síntomas obsesivo-compulsivos, inquietud, sonambulismo, depresión, pensamiento y comportamiento suicida (incluido el suicidio), tic y temblor.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia y, muy raramente, convulsiones.

Trastornos cardíacos: palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: epistaxis, eosinofilia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: Aumento de ALT y AST y, muy raramente, hepatitis (incluyendo colestásica, hepatocelular, y daño hepático de patrón mixto).

Trastornos cutáneos y subcutáneos: angioedema, hematoma, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, erupción cutánea, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia y mialgia, incluso calambres musculares.

Trastornos renales y urinario: enuresis en niños.

Trastornos generales y condiciones relacionadas al lugar de administración: astenia/fatiga, edema, fiebre.

Casos muy raros de angéitís granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg-Strauss) se reportaron durante el tratamiento con Montelukast de pacientes con asma.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto.

Este medicamento no debe usarse durante el embarazo.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

La eficacia oral de montelukast de sodio para el tratamiento de las crisis agudas de asma no fue establecida. De esta forma, montelukast de sodio no debe ser usado para el tratamiento de las crisis agudas de asma. Los pacientes deben ser aconsejados a tener medicamento de rescate adecuado disponible.

El montelukast de sodio no debe ser usado como monoterapia para el tratamiento y control de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Pacientes que presentan exacerbaciones de asma después del ejercicio deben continuar utilizando su esquema habitual de  $\beta$ -agonistas inhalatorios como profilaxis y tener disponible para rescate un  $\beta$ -agonista inhalatorio de acción rápida.

Pacientes con asma sensibles al ácido acetilsalicílico deben continuar evitando el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos durante el tratamiento con montelukast de sodio. Aunque montelukast de sodio sea eficaz en la mejora de la función de las vías aéreas de pacientes con asma y sensibilidad comprobada al ácido acetilsalicílico, no fue demostrada la disminución de la broncoconstricción en respuesta al ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con asma sensibles al ácido acetilsalicílico.

A pesar de las dosis del corticosteroide inhalatorio usado concomitantemente puedan ser gradualmente reducidas bajo supervisión médica, montelukast de sodio no debe sustituir abruptamente los corticosteroides inhalatorios u orales.

Fueron relatados eventos neuropsiquiátricos en pacientes que recibieron montelukast de sodio (vea el ítem "EFECTOS ADVERSOS"). Aunque otros factores puedan contribuir con el surgimiento de esos eventos, no se sabe si esos son relacionados a montelukast de sodio. Los médicos deben discutir esos eventos adversos con sus pacientes y/o responsables por el paciente. Pacientes y/o responsables por los pacientes deben ser instruidos a notificar sus médicos caso ocurra alguna de esas alteraciones.

En raros casos pacientes que reciben medicamentos para el control del asma, incluso antagonistas del receptor de leucotrienos, presentaron una o más de las siguientes alteraciones clínicas o

laboratoriales: eosinofilia, exantema vascular, agravamiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía, a veces diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculitis eosinofílica sistémica. Estos casos fueron por veces asociados a reducción o retirada de la terapia oral de corticosteroide. Aunque la relación causal con el antagonismo del receptor de leucotrienos no haya sido establecida, se recomienda cautela y monitoreo clínico en pacientes que reciben montelukast de sodio.

Se han informado eventos neuropsiquiátricos graves, con el uso de montelukast. Los tipos de eventos informados fueron muy variables e incluyeron, entre otros: agitación, agresión, depresión, trastornos del sueño, pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio). Los mecanismos subyacentes a los eventos neuropsiquiátricos asociados con el uso de montelukast, actualmente no se comprenden bien.

Debido al riesgo de eventos neuropsiquiátricos, es posible que los beneficios de montelukast no superen los riesgos en algunos pacientes, particularmente cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y pueden tratarse adecuadamente con otras terapias. Reserve el uso de montelukast para pacientes con rinitis alérgica que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos. En pacientes con asma o broncoconstricción inducida por el ejercicio, considere los riesgos antes de prescribir montelukast.

Analice los beneficios v los riesgos de montelukast con los pacientes v cuidadores cuando prescriba montelukast. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que esté atentos a cambios en el comportamiento o nuevos síntomas neuropsiquiátricos cuando tomen montelukast. Si se observan cambios en el comportamiento, o si se presentan nuevos síntomas neuropsiquiátricos o pensamientos y/o comportamientos suicidas, aconseje a los pacientes que discontinúen montelukast y busquen atención médica de inmediato.

**Embarazo y Amamantamiento:** categoría B. El montelukast de sodio no fue estudiado en embarazadas. El montelukast de sodio debe ser usado durante el embarazo solamente si claramente es necesario.

**Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.**

Durante la comercialización mundial, raramente fueron relatados defectos congénitos de miembros en los hijos de mujeres tratadas con montelukast de sodio durante el embarazo. La mayoría de esas mujeres también estaban tomando otros medicamentos para el asma durante el embarazo.

No fue establecida relación causal entre estos eventos y el montelukast de sodio.



No se sabe si el montelukast de sodio es excretado en la leche humana. Como muchos medicamentos son excretados en la leche humana, se debe tener cautela cuando el montelukast de sodio es administrado por nodrizas.

**Niños:** el montelukast de sodio fue estudiado en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años (vea el ítem "POSOLOGÍA Y MODO DE USAR"). El perfil de seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos más jóvenes que 6 meses de edad no fueron estudiados. Montelukast de sodio no afecta la velocidad de crecimiento de los pacientes pediátricos.

Estudios farmacocinéticos muestran que el perfil plasmático de los gránulos orales de 4 mg en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años, de los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y de los comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años fue similar al perfil plasmático de los comprimidos recubiertos de 10 mg en adultos. El comprimido masticable de 5 mg debe ser usado en pacientes pediátricos de 6 a 14 años y el comprimido masticable de 4 mg, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años. Los gránulos orales de 4 mg deben ser usados en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años. Como la formulación en gránulos orales de 4 mg es bioequivalente al del comprimido masticable de 4 mg, él también puede ser usado como formulación alternativa a los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años.

**Ancianos:** El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una dosis oral única de 10 mg de montelukast son semejantes en ancianos y adultos más jóvenes. La media-vida plasmática del montelukast es levemente más larga en ancianos. No es necesario ajuste posológico para ancianos.

**Raza:** Parece no haber diferencias en efectos clínicamente importantes.

**Insuficiencia Hepática:** los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis presentaron evidencia de reducción del metabolismo del montelukast. La eliminación del montelukast es ligeramente prolongada cuando es comparada a aquella observada en individuos saludables (media-vida promedio de 7,4 horas). No es necesario ajuste posológico para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave (gradación de Child-Pugh >9).

**Insuficiencia Renal:** una vez que el montelukast y sus metabolitos no son excretados en la orina, la farmacocinética del montelukast no fue evaluada en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda ajuste posológico para estos pacientes.

**Manejar y operar máquinas:** no hay evidencias que el uso de montelukast de sodio pueda afectar la capacidad de manejar vehículos u operar máquinas.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El montelukast de sodio puede ser administrado con otros medicamentos usados rutinariamente para la profilaxia y el tratamiento crónico del asma y para el tratamiento de la rinitis alérgica.

Montelukast ha presentado interacciones al administrarse en forma concomitante con los siguientes medicamentos:

**Fenobarbital:** Debido a que Fenobarbital es un potente inductor del sistema citocromo P450, cuando se administra concomitantemente con Montelukast, el área bajo la curva (AUC) de Montelukast disminuye aproximadamente en un 40%. Sin embargo, no se requiere ajuste en la dosis de Montelukast.

**Prednisona:** En los estudios farmacocinéticos, la administración de Prednisona con Montelukast hasta en dosis de 100 mg/día no produjo interacciones medicamentosas, sin embargo, existe un reporte post-comercialización de edema periférico tras el uso concomitante de Prednisona y Montelukast en un paciente de 23 años de edad con antecedentes de asma y alergias. Cuando Prednisona fue retirado del régimen terapéutico, el edema se corrigió.

**Repaglinida:** Repaglinida se metaboliza por los sistemas enzimáticos CYP2C8 y CYP3A4. La administración conjunta con Montelukast, un inhibidor de la CYP2C8, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Repaglinida. Se recomienda administrar con precaución.

**Rifampicina:** Rifampicina es un potente inductor del sistema citocromo P450. Aunque no se han realizado estudios con Rifampicina y Montelukast, se recomienda monitorización de la eficacia clínica de Montelukast, cuando estos medicamentos deban ser administrados de manera concomitante.

## **SOBREDOSIS**

No existen informaciones específicas disponibles sobre el tratamiento de la sobredosis con montelukast de sodio, por lo que se recomienda emplear las medidas de apoyo habituales, como eliminar la fracción de fármaco no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorización clínica y tratamiento de apoyo, si es necesario.

No hubo experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Los eventos adversos que ocurrieron más frecuentemente fueron coherentes con el perfil de seguridad de montelukast de sodio e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

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

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

Número de lote y fechas de fabricación y validez: ver embalaje.

El montelukast de sodio gránulos orales: después de la preparación, **debe ser utilizado en hasta 15 minutos**.

Para informaciones adicionales sobre montelukast de sodio gránulos orales, vea "**POSOLOGIA Y MODO DE USAR**".

**Apariencia:**

El montelukast de sodio 4 mg gránulos orales se presenta como polvo granulado, blanco, exento de partículas extrañas.