

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### LUCASTE

### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

### (MONTELUKAST)

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Montelukast (como Sal Sódica) 10,0 mg

Excipientes c.s.: (Celulosa Microcristalina, Lactosa Anhidra, Hiprolosa, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio, Estearato de Magnesio, Alcohol Polivinílico, Macrogol, Talco, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Amarillo.

#### FARMACOLOGÍA

**Mecanismo de Acción:** los leucotrienos cisteínicos (L TC4, L TD4, L TE4) son potentes eicosanoides inflamatorios, productos 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 (inclusive células musculares lisas y macrófagos de las vías aéreas) y en otras células pro-inflamatorias (incluso eosinófilos y determinadas células tronco mieloides). Se ha correlacionado a los CysLT con la fisiopatología del asma y de la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos, incluyendo un número de acciones en las vías aéreas, incluyen broncoconstricción, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLT se asocian a los síntomas y se liberan de la mucosa nasal después de exposición al alérgeno durante las fases de reacción precoz y tardía. La estimulación intranasal con CysLTs ha demostrado aumento en la resistencia de la vía nasal y de los síntomas de obstrucción nasal.

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

colinérgicos o  $\beta$ -adrenérgicos). Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> en el receptor CysLT<sub>1</sub> sin actividad agonista.

## FARMACOCINÉTICA

### **Bioequivalencia: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica**

**Absorción:** Montelukast es rápida y casi completamente absorbido después de la administración oral. La concentración plasmática máxima promedio ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) de las tabletas recubiertas de 10 mg se alcanza 3 horas ( $T_{m\acute{a}x.}$ ) después de la administración a adultos en ayuno. La biodisponibilidad oral promedio es de 64%. La biodisponibilidad oral y la  $C_{m\acute{a}x.}$  no se ven influenciadas por una comida estándar.

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

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

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

La vida media plasmática promedio de Montelukast fue de 2.7 a 5.5 horas en jóvenes saludables. La farmacocinética de Montelukast es casi lineal para dosis de hasta 50 mg administradas por vía oral. No se notó ninguna diferencia en la farmacocinética entre las dosis administradas por la mañana o la noche. Con la administración de 10 mg de Montelukast una vez al día hubo una pequeña acumulación de medicamento no alterado en el plasma (aproximadamente 14%).

## VIA DE ADMINISTRACION: USO ORAL

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

**Código ATC: R03DC03**

## INDICACIÓN

Lucaste (Montelukast sódico) está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 12 meses de edad o mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma.

Lucaste (Montelukast sódico) está indicado para el alivio de los síntomas de la 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).

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.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto.

Este medicamento no debe usarse durante el embarazo.

Este medicamento contiene lactosa.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

La eficacia oral de Montelukast sódico para el tratamiento de las crisis agudas de asma no se estableció. Por lo tanto, Montelukast sódico no debe usarse para el tratamiento de crisis agudas de asma. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan disponibles medicamentos de rescate adecuados.

Montelukast sódico no debe usarse como monoterapia para el tratamiento y control de la broncoconstricción inducida por ejercicio. Los pacientes que presenten exacerbación del asma después del ejercicio deben continuar utilizando su esquema habitual de  $\beta$ -agonistas inhalables como profilaxis y tener disponible para rescate un  $\beta$ -agonista inhalable de acción rápida.

Los pacientes con asma sensibles al ácido acetilsalicílico deben continuar evitando el ácido acetilsalicílico u otros anti-inflamatorios no esteroideos durante el tratamiento con Montelukast sódico. Aunque Montelukast sódico sea eficaz en la mejora de la función de las vías aéreas de pacientes con asma y sensibilidad comprobada al ácido acetilsalicílico, no se ha demostrado disminución de la broncoconstricción en respuesta al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con asma sensibles al ácido acetilsalicílico.

A pesar de que las dosis de un corticosteroide inhalable usado concomitantemente pueden reducirse gradualmente bajo supervisión médica, Montelukast sódico no debe sustituir abruptamente a los corticosteroides inhalables u orales.

Se han reportado eventos neuro-psiquiátricos en pacientes que recibieron Montelukast sódico (vea el punto Reacciones adversas). Aunque otros factores pueden contribuir a la aparición de estos eventos, no se sabe si están relacionados a Montelukast sódico. Los médicos deben discutir estos eventos adversos con sus pacientes y/o responsables por el paciente. Debe instruirse a los pacientes

y/o los responsables de los pacientes para que notifiquen a sus médicos si ocurre alguna de estas alteraciones.

En raros casos, pacientes que estén recibiendo medicamentos para el control del asma, incluso antagonistas del receptor de leucotrienos, han presentado una o más de las siguientes alteraciones clínicas o de laboratorio: eosinofilia, exantema vasculítico, agravamiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardiacas y/o neuropatía, algunas veces diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculitis eosinofílica sistémica. Estos casos se asocian a menudo a reducción o eliminación de la terapia oral de corticosteroides. Aunque no se ha establecido la relación causal con el antagonismo del receptor de leucotrienos, se recomienda cautela y monitoreo clínico en pacientes que reciban Montelukast sódico.

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 y los riesgos de montelukast con los pacientes y cuidadores cuando prescriba montelukast. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén 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 Lactancia:** categoría B.

Montelukast sódico no ha sido estudiado en mujeres embarazadas.

Montelukast sódico debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

**Este medicamento no debe usarse en mujeres embarazadas sin orientación médica.**

Durante la comercialización mundial, raramente se han reportado defectos congénitos de miembros en los hijos de mujeres tratadas con Montelukast sódico durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres también tomaban otros medicamentos para el asma durante el embarazo.

No se estableció una relación causal entre estos eventos y Montelukast sódico.

No se sabe si Montelukast sódico se excreta por la leche materna. Como muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se administre Montelukast sódico a madres lactantes.

**Niños:** Montelukast sódico se estudió en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad. El perfil de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad no se estudió.

Montelukast sódico no afecta la velocidad de crecimiento de los pacientes pediátricos.

El perfil de concentración plasmática de Montelukast después de la administración de una tableta recubierta de 10 mg es similar en adolescentes de más de 15 años y en adultos jóvenes. El comprimido recubierto de 10 mg se recomienda para pacientes a partir de los 15 años.

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

**Raza:** Parece no haber diferencia en los efectos clínicamente importantes.

**Insuficiencia Hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis presentaron evidencia de reducción del metabolismo de Montelukast. La eliminación de Montelukast es ligeramente prolongada cuando se compara con la observada en individuos saludables (vida media promedio de 7.4 horas). El ajuste posológico no es necesario en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay datos clínicos de pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9).

**Insuficiencia Renal:** dado que Montelukast y sus metabolitos no se excretan en la orina, la farmacocinética de Montelukast no se evaluó en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda ajuste posológico para estos pacientes.

**Conducir y operar maquinaria:** no hay evidencia de que el uso de Montelukast sódico afecte la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

## INTERACCIONES

Montelukast sódico puede administrarse con otros medicamentos usados rutinariamente para la profilaxis 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.

## DOSIFICACIÓN

Lucaste (Montelukast sódico) comprimido recubierto debe administrarse una vez al día.

Para el asma, la dosis debe administrarse por la noche.

Para rinitis alérgica, la hora de administración puede adaptarse a las necesidades del paciente.

Pacientes tanto con asma como con rinitis alérgica deben tomar diariamente solo un comprimido por la noche.

**Adultos a partir de 15 años con asma y/o rinitis alérgica:** la posología es 1 comprimido de 10 mg diariamente.

## Recomendaciones Generales

El efecto terapéutico de Montelukast sódico en los parámetros de control del asma ocurre en un día.

Montelukast sódico en comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Debe advertirse a los pacientes que deben continuar tomando Montelukast sódico, aunque su asma esté controlada, lo mismo que durante periodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos, ancianos, pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada, ni con base en el sexo del paciente.

El Tratamiento con Montelukast sódico en relación a otros tratamientos para el asma: Montelukast sódico puede agregarse al esquema de tratamientos ya existentes.

#### **Reducción de la Terapia Concomitante:**

Tratamientos con broncodilatadores: Montelukast sódico puede agregarse al esquema de tratamiento de pacientes sin control adecuado solo con el uso de broncodilatadores. Cuando la respuesta clínica se hace evidente (generalmente después de la primera dosis), el tratamiento con broncodilatador podrá reducirse, conforme a cómo se tolere.

Corticosteroides Inhalables: el tratamiento con Montelukast sódico proporciona beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalables. Se puede reducir la dosis de los corticosteroides según se tolere. La dosis debe reducirse gradualmente y bajo supervisión médica. En algunos pacientes, la dosis de corticosteroides inhalables puede reducirse gradualmente, hasta la suspensión completa. Montelukast sódico no debe sustituir de forma abrupta a los corticosteroides inhalables.

**En caso de omisión de una dosis:** si el paciente olvida una dosis, se debe reiniciar el esquema habitual de un comprimido una vez al día.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Montelukast sódico es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas, que usualmente son leves, generalmente no requieren de discontinuación del tratamiento. La incidencia global de las reacciones adversas reportadas con Montelukast sódico ha sido 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.

Experiencia 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 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: 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, hematomas, 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: agitación, incluso comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, trastornos de atención, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, pérdida de memoria, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud y temblor), sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicidas, tics.

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

Trastornos cardiacos: 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 colestática, 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 urinarios: 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.

## **SOBREDOSIS**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosis con Montelukast sódico. Hubo reportes de sobredosis aguda después de la comercialización. No hubo experiencias adversas en la mayoría de los reportes de sobredosis. Los eventos adversos más frecuentemente reportados que ocurrieron fueron coherentes con el perfil de seguridad de Montelukast sódico e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

No se sabe si 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.