



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

MONTELUKAST SODICO

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN O SITIO DE APLICACIÓN ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Código ATC: R03DC03

3.1. Farmacodinamia

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) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluidos broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, Montelukast inhalado a dosis de 5 mg, inhibió la broncoconstricción inducida por LTD₄. La broncodilatación se observó dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En otros ensayos, también redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, mejorando el control clínico del asma.

3.2. Farmacocinética

Absorción: Montelukast se absorbe rápidamente tras su administración oral. Con la administración a adultos en ayunas del comprimido recubierto de 10 mg se





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

obtuvo la C_{max} en un T_{max} de 3 horas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %.

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.

Con el comprimido masticable de 4 mg, administrado en ayunas a pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, se alcanzó la C_{max} en 2 horas post-administración. La C_{max} media es 66% mayor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg, mientras que la C_{min} es menor.

Distribución: Montelukast se une en 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 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.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación: En adultos sanos, el aclaramiento plasmático promedio de Montelukast es de 45 ml/min. Tras la administración oral de montelukast radiomarcado, el 86 % de la radiactividad, se recuperó en las heces y < 0,2 % se recuperó en orina. Lo que indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, estas fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. En un estudio de fertilidad en rata hembra con 200 mg/kg/día (> 69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías y en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con el grupo control con una exposición sistémica >24 veces la dosis terapéutica. Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

4. INDICACIONES

1. En pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o mayores para la profilaxis y 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 y para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.
2. Pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad y mayores, para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica estacional.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis Pediátricas:

Niños de 6 meses a 24 meses: Un sobre granulado de 4 mg /día a la hora de acostarse.

Niños de 2 a 5 años: Un comprimido masticable o un sobre de granulado de 4 mg/ día a la hora de acostarse (noche).

Niños 6 - 14 años: Un comprimido masticable de 5 mg/día a la hora de acostarse.

5.2. Niños mayores de 15 años y Adultos: 10 mg/día a la hora de acostarse (noche).

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Debe recomendarse 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 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.

Si se toma junto con alimentos, Montelukast debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No se recomienda para tratamiento como monoterapia en pacientes con asma persistente moderada.

Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Cuando el tratamiento con Montelukast se utilice como terapéutica adicional a los corticosteroides inhalados, no deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por Montelukast.

Comprimidos masticables de 4 mg.

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto.

La dosis para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad es de un comprimido masticable de 4 mg diario, que se tomará por la noche. Si se toma junto con alimentos, Montelukast debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Administración de Gránulos:

- No abrir el sobre hasta el momento de su uso.
- Montelukast granulado puede administrarse: directamente en la boca; mezclado con una cucharada de alimento blando frío o a temperatura ambiente (por ej., compota de manzana, helado, zanahorias y arroz).
- Mezcle todo el contenido de montelukast granulado en una cucharada de alimento blando frío o a temperatura ambiente, teniendo cuidado de observar que la dosis completa se mezcla con el alimento.
- Asegúrese de administrar inmediatamente al niño la cucharada entera con la mezcla de alimento/granulado (antes de 15 minutos). **IMPORTANTE:** No conservar nunca restos de la mezcla de alimento/granulado para usar más tarde.
- Montelukast granulado no está pensado para disolverse en líquidos. Sin embargo, su hijo puede tomar líquidos después de tragar montelukast granulado.





- Montelukast granulado
puede tomarse sin tener en cuenta

el horario de comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuente: Infección respiratoria alta

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raras: Mayor posibilidad de hemorragia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, náusea, vómito

Poco frecuentes: sequedad de boca, dispepsia

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Niveles elevados de ALT y AST

Muy raras: Hepatitis (incluyendo hepatitis colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto).

Trastornos cardiovasculares

Raras: Palpitaciones

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Anomalías del sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, depresión

Raras: Temblores

Muy raras: Alucinaciones, desorientación, pensamiento y comportamiento suicida.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes: Mareo, cefalea,

somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Epistaxis

Muy raras: Síndrome de Churg-Strauss (CSS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Rash.

Poco frecuentes: Hematomas, urticaria, prurito

Raras: Angioedema

Muy raras: Eritema nodoso.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Muy raras: Infiltración eosinofílica hepática

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fiebre

Poco frecuentes: Astenia/fatiga, malestar general, edema.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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), terfenadina, digoxina y warfarina.

El fenobarbital disminuye la concentración plasmática (AUC) de montelukast en aproximadamente un 40 % de pacientes que los reciban simultáneamente.

Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre de forma conjunta con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto no es efectivo en la crisis asmática.

Se ha determinado en reportes de casos post comercialización que al administrarse Montelukast Sódico en adolescentes y adultos se incrementó el riesgo de "pensamiento y conducta con tendencia suicidas y otros cambios conductuales como ansiedad y depresión", lo que amerita un control estricto del paciente desde el inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes que reciben simultáneamente este producto con corticosteroides orales o inhalados puede reducirse gradualmente la dosis de los mismos.

Pacientes con insuficiencia hepática severa.

8.2. Embarazo

Los estudios en animales no indican riesgos 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 congénitas, como defectos en los miembros, las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia postcomercialización a nivel mundial.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en leche. Se desconoce si Montelukast es excretado en la leche materna humana. Montelukast puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario. En caso de ser imprescindible su uso, suspéndase temporalmente la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Montelukast o a cualquiera de los componentes de la fórmula.





10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Se han reportado casos 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). En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Los síntomas clínicos reportados con mayor frecuencia incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

10.2. Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en:

- Terapia de sostén,
- Mantenimiento de una adecuada permeabilidad de las vías aéreas, oxigenación y ventilación.
- Tratamiento sintomático.
- Si la ingesta por vía oral ha sido reciente (≤ 1 hora), se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo (50g).
- La monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.
- No existe un antídoto específico.
- Se desconoce si Montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS (Mayores de 15 años y Adultos)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática severa.
CON PRESCRIPCIÓN

FACULTATIVA

11.1. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA (Uso Pediátrico)

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática severa.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

11.2. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA (GRANULADO)

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

MODO DE USO:

Este producto puede ser administrado directamente en la boca del paciente o puede mezclarse con una cucharada de comida blanda a temperatura ambiente o fría, (Ejemplo: puré, compota, papilla o arroz). Después de abierto el sobre, todo el contenido debe administrarse inmediatamente o dentro de los siguientes 15 minutos. Si es mezclado con algún alimento, no debe guardarse para uso futuro.

El sobre debe ser abierto justo en el momento en que va a ser administrado.

RECOMENDACIÓN: Este producto no está hecho para ser disuelto en líquidos para su administración. Sin embargo, puede tomarse líquido después de la administración.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la

fórmula.

Insuficiencia hepática severa.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

