



irritabilidad, falla de la memoria, inquietud, sonambulismo, pensamientos y comportamiento suicidas (incluido suicidio), y temblor. Los detalles clínicos de algunos reportes de post-comercialización de Montelukast parecen consistentes con efecto inducido por la droga. Pacientes y médicos deberían estar alertas por los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes deberían ser instruidos que deben informar a su médico si perciben cambios de conducta. Los médicos deberían evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento con DENVERKAST® tales eventos se produce.

**Condiciones eosinofílicas:** Los pacientes con asma bajo terapia con Montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces presentando características de vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss, una condición a menudo tratada con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos han sido a veces asociados con la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben estar atentos a la presencia de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía presente en sus pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre Montelukast y estas condiciones subyacentes.

**Fenilcetonuria:** Los pacientes con fenilcetonuria deben ser advertidos que los comprimidos masticables contienen aspartame.

#### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

**Teofilina, Prednisona y Prednisolona:** Montelukast ha sido administrado rutinariamente con otras terapias usadas en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma sin que se produjera un aparente aumento de las reacciones adversas. En los estudios de interacción de drogas, la dosis clínica recomendada de Montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de las siguientes drogas: teofilina, prednisona y prednisolona.

Cuando Montelukast fue administrado en dosis de 10 mg una vez al día hasta el estado de equilibrio farmacocinético, no produjo cambios significativos en la cinética de una dosis única de teofilina (predominantemente un sustrato citocromo P450 (CYP) 1A2), administrada por vía intravenosa. En dosis  $\geq$  100 mg diarios hasta el estado de equilibrio farmacocinético, Montelukast no produjo ningún cambio clínico significativo en los perfiles plasmáticos de prednisona y prednisolona después de la administración de prednisona oral o prednisolona intravenosa.

**Anticonceptivos orales, Terfenadina, Digoxina y Warfarina:** En estudios de interacción de drogas, la dosis recomendada de Montelukast no presentó efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de las siguientes drogas: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg/etinil estradiol 35 mcg), terfenadina, digoxina y warfarina. Dosis diarias de  $\geq$  100 mg de Montelukast en estado de equilibrio farmacocinético, no alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de cada componente del anticonceptivo oral conteniendo noretindrona 1mg/etinil estradiol 35 mcg. Dosis de 10 mg/día de Montelukast en estado de equilibrio farmacocinético no cambió el perfil de concentración en plasma de terfenadina (un sustrato de CYP3A4) o fexofenadina, metabolito carboxilado, y no prolongó el intervalo QTc después de la co-administración con terfenadina 60 mg 2 veces al día; no cambió el perfil farmacocinético o la excreción urinaria de la digoxina; no cambió el perfil farmacocinético de la warfarina (primariamente un sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) o mostró influencia en el efecto de una dosis única oral de 30 mg de warfarina sobre el tiempo de protrombina o la tasa normalizada internacional (RIN).

**Hormonas Tiroideas, Hipnóticos sedantes, Agentes Antiinflamatorios no esteroides (AINEs), Benzodiazepinas y Descongestivos:** Aunque estudios adicionales específicos de interacción no fueron realizados, Montelukast fue usado concomitantemente con un amplio rango de drogas prescritas en estudios clínicos sin evidencia de interacciones clínicas adversas. Estas medicaciones incluye hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, AINE's, benzodiazepinas y descongestivos.

**Citocromo P450 (CYP):** Fenobarbital, el cual induce el metabolismo hepático, disminuye el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de Montelukast aproximadamente un 40% después de una dosis única de 10 mg de Montelukast. No se recomienda ajuste de dosis de Montelukast. Es razonable realizar un monitoreo clínico adecuado cuando inductores potentes de la enzima CYP, tales como fenobarbital o rifampina, son co-administrados con Montelukast.

**Efectos del Montelukast sobre las enzimas Citocromo P450 (CYP):** Montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 in vitro. Sin embargo, datos de un estudio clínico de interacción droga-droga involucrando Montelukast y rosiglitazona (un sustrato representativo de las drogas que son primariamente metabolizadas por CYP2C8) en 12 individuos sanos, demostró que la farmacocinética de rosiglitazona no se altera cuando las drogas son coadministradas, indicando que el Montelukast no inhibe la CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, no se prevé que Montelukast altere el metabolismo de las drogas metabolizadas por esta enzima (por ej. paclitaxel, rosiglitazone y repaglinide). Basándose en resultados in vitro en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Montelukast no inhiben CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6.

**Inhibidores de la enzima Citocromo P450 (CYP):** Estudios in vitro han demostrado que Montelukast es un sustrato de CYP 2C8, 2C9 y 3A4. La co-administración de Montelukast con itraconazol, un

potente inhibidor de la CYP 3A4, no resultó en un incremento significativo en la exposición sistémica de Montelukast. Datos de un estudio clínico de interacción droga-droga que involucra Montelukast y gemfibrozil (un inhibidor de ambas CYP 2C8 y 2C9), demostró que gemfibrozil a dosis terapéutica aumenta la exposición sistémica de Montelukast en 4.4 veces. La co-administración de itraconazol, gemfibrozil y Montelukast no aumenta aún más la exposición sistémica de Montelukast. Basándose en experiencias clínicas disponibles, no se requiere ajuste de dosis de Montelukast cuando se coadministra con gemfibrozil.

#### Embarazo y lactancia

##### Embarazo

Estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales con respecto del embarazo o desarrollo embrional/fetal. No hay estudios adecuados y controlados en humanos respecto del uso de Montelukast durante el embarazo. Se dispone de datos limitados que sugieren una relación causal entre Montelukast y malformaciones (por ej. defectos en los miembros) que se reportaron raramente en la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

El uso de Montelukast durante el embarazo debe ser evaluado únicamente cuando se considere que el fármaco resulta claramente indispensable y que los beneficios derivados de su empleo superan los riesgos potenciales.

##### Uso durante la lactancia

Estudios en ratas han mostrado que Montelukast es excretado en la leche. Se desconoce si Montelukast es excretado en la leche humana. El uso de Montelukast durante la lactancia debe ser evaluado únicamente cuando se considere que el fármaco resulta claramente indispensable, y que los beneficios derivados de su empleo superan los riesgos potenciales.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que Montelukast afecte la capacidad de conducir en los pacientes que manejan autos u operan maquinarias. Sin embargo, en muy raros casos se han reportado somnolencia o mareos.

#### REACCIONES ADVERSAS

Montelukast ha sido evaluado en estudios clínicos en pacientes adultos y pediátricos con asma persistente así como en pacientes pediátricos con asma intermitente. Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco han sido reportadas frecuentemente ( $\geq$  1/ 100 a < 1/10) en pacientes tratados con Montelukast y con una incidencia mayor que la de los pacientes tratados con placebo.

Sistema Orgánico Corporal	Pacientes adultos y adolescentes de 15 años y mayores	Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad	Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	Cefaleas	Cefaleas	--
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	--	Dolor abdominal
<b>Desórdenes generales y condiciones de administración</b>	--	--	Sed

Se listan las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y post-comercialización agrupadas por Clase de Sistema Orgánico, y en términos de experiencias adversas según la categoría de frecuencia, a saber Muy frecuentes ( $\geq$  1/10), Frecuentes ( $\geq$  1/ 100 a < 1/10), Poco frecuentes ( $\geq$  1/1000 a < 1/100), Raras ( $\geq$  1/10000 a < 1/1000), Muy raras (< 1/10000), incluyendo casos aislados:

Clase de Sistema Orgánico	Experiencias adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy frecuente
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	Tendencia a incrementar el sangrado	Raro
Desórdenes del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis	Poco frecuente
	Infiltración hepática eosinofílica	Muy rara
Desórdenes psiquiátricos	Anormalidades en el sueño incluyendo pesadillas, insomnio, sonambulismo,	Poco frecuente

	ansiedad, agitación incluyendo comportamiento agresivo o hostilidad, depresión, hiperactividad psicomotor (incluyendo irritabilidad, inquietud, temblor)	
	Disturbios de la atención, fallas de la memoria	Raras
	Alucinaciones, desorientación, pensamientos y comportamiento suicidas (tendencias suicidas)	Muy rara
Desórdenes del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, parestesia/hipostesia, convulsiones	Poco frecuentes
Desórdenes cardíacos	Palpitaciones	Raras
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastino	Epistaxis	Poco frecuente
	Síndrome de Churg-Strauss	Muy rara
	Eosinofilia pulmonar	Muy raro
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómitos	Frecuentes
	Boca seca, dispepsia	Poco frecuente
Desórdenes hepatobiliares	Elevados niveles de las transaminasas séricas (ALT, AST)	Frecuente
	Hepatitis (incluye colestática, hepatocelular y lesión hepática mixta patrón)	Muy rara
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Rash	Frecuente
	Moretones, urticaria, pruritos	Poco frecuente
	Angioedema	Raro
	Eritema nudoso, estema multiforme	Muy raro
Desórdenes musculoesquelético, tejido conectivo y óseos	Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares	Poco frecuente
Desórdenes generales y en el sitio de administración	Pirexia	Frecuente
	Astenia/fatiga, malestar, edema	Poco frecuente

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la [Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar](#)

-llenar la ficha que está en la [Página Web de la ANMAT:](#)

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o [llamar a ANMAT responde 0800-333-1234](#)

#### SOBREDOSIS

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis por Montelukast. En estudios de asma crónica, Montelukast se ha administrado en dosis superiores a 200 mg/día a pacientes adultos por 22 semanas, y en estudios de corta duración hasta 900 mg/día durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes.

Ha habido reportes de sobredosis aguda en experiencias post-comercialización y en estudios clínicos con Montelukast. Estos reportes incluyen adultos y niños con dosis tan elevadas como 1000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en niños de 42 meses de edad). Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en pacientes adultos y pediátricos.

En la mayoría de los reportes de sobredosis no hubo experiencias adversas. Las más frecuentes experiencias adversas reportadas fueron consistentes con el perfil de seguridad de Montelukast e incluye dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómitos e hiperactividad psicomotor.

Se desconoce si Montelukast es dializable por vía peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247**  
**Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.**

#### MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

#### PRESENTACION

Envases de DENVERKAST® 10 mg conteniendo: 30 comprimidos.

Envases de DENVERKASTA® 4 mg: 30 comprimidos masticables

Envases de DENVERKASTA® 5 mg: 30 comprimidos masticables.

#### “MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.491

#### DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

**Director Técnico:** José Luis Tombazzi –Farmacéutico