



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

9048

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005987-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ROLAST / MONTELUKAST Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 10,00 mg; COMPRIMIDO MASTICABLE, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 5,00 mg - 4,00 mg; GRANULADO, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4,00 mg; aprobada por Certificado N° 53.646.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

UP
FP *H*



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 9048

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROLAST / MONTELUKAST Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 10,00 mg; COMPRIMIDO MASTICABLE, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 5,00 mg - 4,00 mg; GRANULADO, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4,00 mg; aprobada por Certificado N° 53.646 y Disposición N° 1280/07



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

9048

propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 27 a 71, para los prospectos y de fojas 73 a 90, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1280/07 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 41 y la información para el paciente autorizada por las fojas 73 a 78, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.646 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005987-17-8

DISPOSICIÓN N° 9048

Jfs


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9048** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.646 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROLAST / MONTELUKAST Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 10,00 mg; COMPRIMIDO MASTICABLE, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 5,00 mg - 4,00 mg; GRANULADO, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1280/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000663-07-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1081/14 (prospectos de información para el paciente).-	Prospectos de fs. 27 a 71, corresponde desglosar de fs. 27 a 41. Información para el paciente de fs. 73 a 90, corresponde desglosar de fs. 73 a 78.-

Handwritten signatures and initials: "R", "A", "FR", "H"



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 53.646 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**3.1 JUL. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-005987-17-8

DISPOSICIÓN N° **9048**

Jfs


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

El principio activo de ROLAST comprimidos recubiertos es montelukast. Los comprimidos recubiertos de ROLAST contienen Montelukast (como sal sódica) 10,00 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: sacarina sódica, talco, dióxido de titanio, ciclamato de sodio, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, óxido de hierro rojo, croscarmelosa sódica, cellactose, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, estearato de magnesio.

El principio activo de ROLAST comprimidos masticables es montelukast. Los comprimidos masticables de ROLAST contienen Montelukast (como sal sódica) 5,00 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: estearato de magnesio, esencia de frambuesa, sorbitol, dióxido de silicio coloidal, ácido cítrico anhidro, croscarmelosa sódica, manitol, sucralosa, rojo punzó 4R laca.

El principio activo de ROLAST comprimidos masticables es montelukast. Los comprimidos masticables de ROLAST contienen Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg. Los demás componentes de los comprimidos son: estearato de magnesio, esencia de frambuesa, sorbitol, dióxido de silicio coloidal, ácido cítrico anhidro, croscarmelosa sódica, manitol, sucralosa, rojo punzó 4R laca.

El principio activo de ROLAST granulado es montelukast. Cada sobre de granulado de ROLAST contiene Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg. Los demás componentes del granulado son: manitol; hidroxipropilcelulosa; estearato de magnesio.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿Qué es ROLAST?

- ROLAST es un medicamento de venta bajo receta que bloquea sustancias del cuerpo denominadas leucotrienos. Así, puede ayudar a mejorar los síntomas del asma y la rinitis alérgica. ROLAST no contiene esteroides.

ROLAST se utiliza para:

1. Prevenir los ataques de asma y proporcionar un tratamiento a largo plazo para el asma de adultos y niños de 12 meses o mayores.

No tome ROLAST si necesita un alivio urgente para un ataque de asma repentino. Si padece un ataque de asma, debe seguir las instrucciones que le dio su médico para tratar los ataques de asma.

2. Prevenir el asma inducida por ejercicio en pacientes de 6 años de edad o mayores.

Dr. Noelia Claudia Vizzi
-Directora General M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

RP



3. Ayudar a controlar los síntomas de la rinitis alérgica (estornudos, congestión nasal, secreción nasal, picazón nasal). ROLAST se utiliza para tratar:
- Alergias que se producen al aire libre durante una parte del año (rinitis alérgica estacional) en adultos y niños de 2 años y mayores.
 - Alergias que se producen en interiores durante todo el año (rinitis alérgica perenne) en adultos y niños de 6 meses y mayores.

Antes de usar este medicamento

No tome ROLAST si:

- es alérgico a algunos de sus componentes.

Lea la lista completa de ingredientes de ROLAST que se encuentra en el principio del prospecto.

Tenga especial cuidado con ROLAST

Antes de tomar ROLAST, comuníquese con su médico si:

- Es alérgico a la aspirina
- Tiene fenilcetonuria, los comprimidos masticables contienen aspartamo, una fuente de fenilalanina
- Tiene otras enfermedades.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Si está embarazada o planea quedar embarazada, es posible que ROLAST no sea el medicamento correcto para usted. Si queda embarazada mientras toma ROLAST, comuníquese con su médico.
- Está en periodo de lactancia o planea estarlo. No se sabe si ROLAST se excreta a través de la leche materna. Pregúntele a su médico cuál es la mejor forma de alimentar a su bebé mientras toma ROLAST.

Otros medicamentos y ROLAST

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los efectos de estos medicamentos pueden verse modificados por ROLAST o pueden cambiar el efecto de ROLAST.

Antes de tomar ROLAST, informe a su médico si usted (o su hijo) está tomando los siguientes medicamentos:

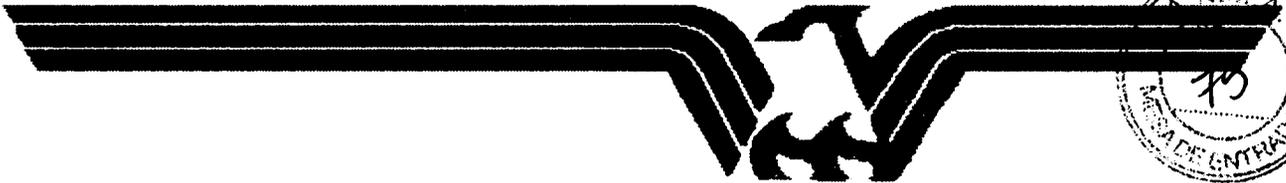
- fenobarbital y/o fenitoína para el tratamiento de la epilepsia
- rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones
- gemfibrozilo para el tratamiento de lípidos en el plasma.

Uso apropiado de ROLAST

Para todas las personas que tomen ROLAST:

- Tome ROLAST exactamente como se lo recetó su médico. Su médico le dirá cuánto tomar y cuándo tomarlo.
- No deje de tomar ROLAST ni cambie el momento en que lo toma sin consultarlo con su médico.
- Puede tomar ROLAST con o sin las comidas. Vea la información que figura a continuación en la sección "¿Cómo tengo que darle el granulado de ROLAST a mi hijo?" acerca de los alimentos y los líquidos que se pueden ingerir junto con el granulado oral de ROLAST.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



PHOENIX

9048



- Si usted o su hijo se olvidan de tomar una dosis de ROLAST, solo tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- Si tomó demasiado ROLAST, comuníquese inmediatamente con su médico o con la sala de emergencias más cercana.

Para adultos y niños de 12 meses o mayores con asma:

- Tome ROLAST 1 vez por día, por la noche. Continúe tomando ROLAST todos los días durante todo el tiempo que le haya recetado su médico, incluso si no tiene síntomas de asma.
- Informe inmediatamente a su médico si empeoran los síntomas del asma o si necesita su medicamento inhalable de rescate para los ataques de asma con más frecuencia.
- **No tome ROLAST si necesita un alivio urgente para un ataque de asma repentino.** Si padece un ataque de asma, debe seguir las instrucciones que le dio su médico.
- Lleve siempre consigo su medicamento inhalable de rescate para los ataques de asma.
- No deje de tomar sus otros medicamentos para el asma ni reduzca las dosis de los mismos a menos que su médico se lo indique.

Para los pacientes de 6 años de edad y mayores, para prevención del asma inducida por el ejercicio:

- Tome ROLAST 2 horas antes de hacer ejercicio, como mínimo.
- Lleve siempre consigo su medicamento inhalable de rescate para los ataques de asma.
- Si toma ROLAST diariamente para el asma crónica o la rinitis alérgica, no tome otra dosis para prevenir el asma inducida por el ejercicio. Pregúntele a su médico acerca del tratamiento para el asma inducida por ejercicio.
- **No tome 2 dosis de ROLAST en un período de 24 horas (1 día)**

Para adultos y niños de 2 años de edad y mayores, con rinitis alérgica estacional o para adultos y niños de 6 meses de edad y mayores, con rinitis alérgica perenne:

- Tome ROLAST 1 vez por día, aproximadamente a la misma hora, todos los días.

¿Cómo tengo que darle el granulado de ROLAST a mi hijo?

Administre el granulado de ROLAST a su hijo exactamente como se lo haya indicado su médico.

No abra el sobre hasta que esté listo para usarlo.

El granulado de 4 mg de ROLAST se puede administrar:

- Directamente en la boca o
- Disuelto en 1 cucharada (5 ml) de leche materna o fórmula para bebés, frías o a temperatura ambiente o
- Mezclado con una cucharada de los siguientes alimentos blandos, fríos o a temperatura ambiente: puré de manzana, puré de zanahorias, arroz o helado.

Dele la mezcla al niño inmediatamente, dentro de los 15 minutos de preparada.

No guarde las sobras de mezcla de ROLAST (granulado mezclado con alimentos, fórmulas para bebés o leche materna) para utilizarlas en el futuro. Deseche todas las porciones que no haya utilizado.

No mezcle el granulado de ROLAST con ninguna bebida líquida que no sea fórmula para bebés o leche materna. Su hijo puede tomar otros líquidos después de tragar la mezcla.

¿Cuál es la dosis de ROLAST?

La dosis de ROLAST recetada para su enfermedad o la de su hijo está basada en la edad:

- De 6 meses a 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un sobre de granulado de 4 mg.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica- M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

FR



- De 6 a 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.
- De 15 años en adelante: un comprimido de 10 mg.

¿Qué debo evitar mientras tomo ROLAST?

Si tiene asma y la aspirina hace que sus síntomas del asma empeoren, siga evitando la aspirina u otros medicamentos denominados agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) mientras toma ROLAST.

Efectos indeseables

- **Cambios relacionados con el humor y el comportamiento.**

Informe inmediatamente a su médico si usted o su hijo presentan alguno de los siguientes síntomas mientras toman ROLAST:

- Agitación, incluidos comportamientos agresivos u hostilidad.
- Alteración de la atención.
- Pesadillas o sueños vívidos.
- Depresión.
- Desorientación (confusión).
- Ansiedad.
- Alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están realmente).
- Irritabilidad.
- Deterioro de la memoria.
- Inquietud.
- Sonambulismo.
- Ideaciones y acciones suicidas (incluido el suicidio).
- Temblores.
- Problemas para dormir.
- Movimientos involuntarios del músculo
- Incremento de ciertos glóbulos blancos (eosinófilos) y posible inflamación de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo (vasculitis sistémica). Puede ocurrir, en muy escasas ocasiones, a personas asmáticas que tomen ROLAST. Habitualmente, aunque no siempre, ocurre con personas que, además, reciben tratamientos con esteroides orales y dejaron de tomarlos o redujeron las dosis.

Informe inmediatamente a su médico si sufre alguno de los siguientes síntomas:

- Sensación de hormigueo o entumecimiento de los brazos o las piernas.
- Estado similar a la gripe
- Erupción en la piel.
- Inflamación severa (dolor e hinchazón) de los senos paranasales (sinusitis)

Los efectos secundarios ROLAST más frecuentes incluyen:

- Infección de las vías respiratorias superiores.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de garganta.
- Tos.
- Dolor de estómago.
- Diarrea.
- Dolor o infección de oído.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA

FR



- Gripe.
- Secreción nasal.
- Infección sinusal.

9048

Otros efectos secundarios de ROLAST incluyen:

- Mayor tendencia a sangrar, conteo bajo de plaquetas.
- Reacciones alérgicas incluidas la inflamación de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta (lo que puede generar problemas para respirar o tragar), urticaria y picazón
- Mareos, somnolencia, hormigueo/entumecimiento, crisis epilépticas (convulsiones).
- Palpitaciones.
- Sangrado nasal, congestión nasal, hinchazón (inflamación) de los pulmones.
- Acidez estomacal, indigestión, inflamación del páncreas, náuseas, malestar estomacal o intestinal, vómitos.
- Hepatitis.
- Moretones, erupciones cutáneas (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica) que pueden ocurrir de manera inesperada.
- Dolor en las articulaciones, dolores o calambres musculares.
- Cansancio, inflamación.
- Incontinencia urinaria en niños.

Comuníquese con su médico si tiene algún efecto adverso que le molesta o persiste. Los efectos antes mencionados no constituyen una lista exhaustiva de los efectos indeseados de ROLAST. Para más información consulte a su médico, solicítele asesoramiento acerca de los efectos secundarios.

Conservación

ROLAST comprimidos recubiertos y masticables: Conservar a temperatura ambiente, desde 15 °C hasta 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

ROLAST granulado: Conservar hasta 25 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Presentación

ROLAST comprimidos recubiertos: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

ROLAST comprimidos masticables: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos masticables, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

ROLAST granulado: Se presenta en envases que contienen 20, 30, 50, 60, 250, 500 y 1000 sobres, siendo estas tres últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.646.

Directora Técnica: Noelia Vizzi - Farmacéutica.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 9992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

ROPERADA
Página 5 de 6

77



"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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".

NCDS v07

Fecha de última revisión: - Disp. N°.....

FP


Farm. Nodia y Nodia Yizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



PROYECTO DE PROSPECTO

**ROLAST
MONTELUKAST**
Comprimidos recubiertos
Comprimidos masticables
Granulado

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de ROLAST 10 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 10,00 mg

Excipientes: sacarina sódica 0,10 mg, talco 0,24 mg, dióxido de titanio 1,00 mg, ciclamato de sodio 0,05 mg, polietilenglicol 400 0,50 mg, polietilenglicol 6000 0,25 mg, óxido de hierro rojo 0,01 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, cellactose 127,35 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 2,85 mg, estearato de magnesio 2,25 mg.

Cada comprimido masticable de ROLAST 5 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 5,00 mg

Excipientes: estearato de magnesio 6,25 mg, esencia de frambuesa 3,75 mg, sorbitol 150,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, ácido cítrico anhidro 0,25 mg, croscarmelosa sódica 12,5 mg, manitol 68,06 mg, sucralosa 1,25 mg, rojo punzó 4R laca 23% 0,25 mg.

Cada comprimido masticable de ROLAST 4 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg

Excipientes: estearato de magnesio 5,00 mg, esencia de frambuesa 3,00 mg, sorbitol 120,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, ácido cítrico anhidro 0,20 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, manitol 54,45 mg, sucralosa 1,00 mg, rojo punzó 4R laca 23% 0,20 mg.

Cada sobre de 500 mg de granulado, contiene:

Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg

Excipientes: manitol 475,85 mg; hidroxipropilcelulosa 15,00 mg; estearato de magnesio 5,00 mg.

Acción terapéutica

Montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, activo por vía oral, que inhibe específicamente los receptores de cisteinil-leucotrieno (CysLT₁).

Código ATC: R03DC03.

Indicaciones

Asma:

Montelukast está indicado para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma en pacientes adultos y niños a partir de los 12 meses de edad.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



Broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE):

Montelukast está indicado en pacientes a partir de los 6 años de edad para la profilaxis de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Rinitis alérgica:

Montelukast está indicado en pacientes adultos y niños a partir de 2 años de edad para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y a partir de los 6 meses de edad para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Los cisteinil-leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y son liberados de varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de cisteinil-leucotrienos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) se encuentra en la vía aérea (incluyendo células del músculo liso y macrófagos) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madres mieloides). Los cisteinil-leucotrienos han sido correlacionados con la fisiopatología del asma y rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen edema de la vía aérea, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada con el proceso inflamatorio. En la rinitis alérgica, los cisteinil-leucotrienos son liberados de la mucosa nasal luego de la exposición al alérgeno durante las reacciones temprana y tardía y están asociados con los síntomas alérgicos de la rinitis.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁ (con preferencia a los receptores farmacológicamente importantes en la vía aérea, tales como los receptores de prostanoïdes, colinérgicos o β-adrenérgicos). Montelukast inhibe la acción fisiológica del LTD₄ en el receptor CysLT₁ sin ninguna actividad agonista.

Farmacodinamia

Montelukast causa la inhibición de los receptores de cisteinil-leucotrienos de la vía aérea, así demostrado por la habilidad de inhibir la broncoconstricción debido a la inhalación de LTD₄ en asmáticos. Dosis tan bajas como 5 mg causan bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD₄. En un estudio controlado con placebo, montelukast inhibe la fase temprana y tardía de la broncoconstricción debida al contacto con el antígeno en el 75% y 57%, respectivamente.

Los efectos de montelukast en los eosinófilos de sangre periférica fueron examinados en distintos estudios clínicos. En pacientes con asma de 2 años de edad y mayores que recibieron montelukast, se evidenció una disminución del conteo de eosinófilos de entre el 9 y el 15%, comparado con placebo, durante el tratamiento doble ciego. En pacientes con rinitis alérgica estacional de 15 años de edad o mayores que recibieron montelukast, se evidenció un aumento de 0,2% en el conteo de eosinófilos periféricos, comparado con un aumento del 12,5% en los pacientes tratados con placebo, durante el tratamiento a doble ciego, esto refleja una diferencia de 12,3% a favor de montelukast. La relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos de montelukast que se notaron durante los ensayos clínicos es desconocida.

Farmacocinética

Absorción:

Montelukast es rápidamente absorbido luego de la administración oral. Luego de la administración de comprimidos recubiertos de 10 mg a adultos en ayunas, el pico plasmático de concentración

7P
Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



($C_{m\acute{a}x}$) es alcanzado en 3 ó 4 horas ($T_{m\acute{a}x}$). La biodisponibilidad media es del 64%. La biodisponibilidad y la $C_{m\acute{a}x}$ no están influenciados por los alimentos ingeridos en la mañana.

Para los comprimidos masticables de 5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ es alcanzada en 2 a 2,5 horas luego de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es 73% en ayunas versus 63% cuando se administra con alimentos a la mañana.

Para los comprimidos masticables de 4 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ es alcanzada en 2 horas luego de la administración en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en ayunas.

En estudios realizados con formulaciones de montelukast, el granulado de 4 mg resultó ser bioequivalente a un comprimido masticable de 4 mg cuando se administró a adultos en ayunas. La coadministración del granulado con puré de manzana no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de montelukast. Comidas con alto contenido graso en la mañana no afectaron el AUC (Área bajo la curva) de montelukast granulado; sin embargo, la comida disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ un 35% y prolongó la $T_{m\acute{a}x}$ de $2,3 \pm 1,0$ horas a $6,4 \pm 2,9$ horas.

La seguridad y eficacia de montelukast en pacientes con asma y rinitis alérgica estacional fue demostrada en estudios clínicos en los cuales se administró montelukast sin importar el momento de ingestión de alimentos.

No se evaluó la farmacocinética comparativa de montelukast administrado en dos comprimidos masticables de 5 mg en comparación con un comprimido recubierto de 10 mg.

Distribución:

Montelukast se une a proteínas plasmáticas en más del 99%. El volumen de distribución de montelukast en estado estacionario promedia los 8 a 11 litros. Estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una mínima distribución a través de la barrera hematoencefálica. Adicionalmente, las concentraciones de montelukast radiomarcado luego de 24 horas de la última dosis fueron mínimas en todos los otros tejidos.

Metabolismo:

Montelukast es extensamente metabolizado. En estudios a dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado estacionario en pacientes pediátricos y adultos.

Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indican que CYP3A4, 2C8, y 2C9 se encuentran vinculados al metabolismo de montelukast. A concentraciones relevantes clínicas, 2C8 parece tener el rol de mayor relevancia en el metabolismo de montelukast.

Eliminación:

El clearance 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 muestras fecales de 5 días y < 0,2% se recuperó en orina. Este dato, asociado a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar. La vida media de montelukast se encuentra entre las 2,7 y las 5,5 horas en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética de montelukast es prácticamente lineal para dosis hasta 50 mg. El 14% de la droga madre de una dosis diaria de 10 mg de montelukast se acumula en plasma.

Características en grupos especiales de pacientes:

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis mostraron una disminución del metabolismo de montelukast, resultando en un aumento del 41% (90% CI=7%, 85%) del AUC, luego una dosis única de montelukast 10 mg. La eliminación de

FP

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



montelukast fue ligeramente más prolongada comparada con la de sujetos normales (vida media promedio 7,4 horas). No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No fue evaluada la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa o con hepatitis.

Insuficiencia renal: debido a que ni montelukast ni sus metabolitos son eliminados por orina, no se evaluó la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda un ajuste en la dosis en estos pacientes.

Género: la farmacocinética de montelukast es similar en hombres y en mujeres.

Raza: las diferencias farmacocinéticas debido a la raza no fueron estudiadas.

Pacientes adolescentes y pediátricos: diferentes estudios evaluaron la exposición sistémica de pacientes adolescentes y pediátricos a montelukast.

Se recomienda el uso de comprimidos recubiertos en pacientes ≥ 15 años y adultos jóvenes, ya que la concentración plasmática de montelukast es similar en éstos pacientes a la de los adultos.

Los comprimidos masticables de montelukast 5 mg deben usarse en pacientes pediátricos de 6 a 14 años y los comprimidos masticables de 4 mg deben usarse en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad; ya que la exposición sistémica en dichos pacientes es similar a la exposición de los adultos tras la administración de comprimidos recubiertos de montelukast 10 mg.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas fueron más altas que aquellas observadas en adultos. Sobre la base de análisis de población, el AUC media fue un 60% más alta y la $C_{m\acute{a}x}$ media fue un 89% más alta que aquellos observados en adultos. La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses de edad fue menos variable, pero fue aún así más alta que aquella observada en adultos. El AUC media fue 33% más alta y la $C_{m\acute{a}x}$ media fue un 60% más alta que aquellas observadas en adultos.

El granulado de 4 mg debe usarse para el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de 12 a 23 meses, o para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 a 23 meses.

Posología y modo de administración

Asma

ROLAST debe ser tomado una vez al día en la noche. Las siguientes son las dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sobre de 4 mg de granulado.

Pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad: un sobre de 4 mg de granulado.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con asma no ha sido establecida.

No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con asma para evaluar la eficacia relativa de una dosis matutina versus una dosis nocturna. La farmacocinética de ROLAST es similar tanto para la dosis matutina como nocturna. Se ha demostrado eficacia para el asma cuando ROLAST se administra por la noche sin tener en cuenta la hora de la ingestión de alimentos.

FP

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.G.F.
APODERADA



Broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE)

Para la prevención de BIE, una dosis de ROLAST debe ser ingerida por lo menos 2 horas antes de realizar ejercicio físico. Las siguientes son las dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

No se debe ingerir una dosis adicional de ROLAST dentro de las 24 horas de la dosis previa. Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento diario con ROLAST por otra indicación (incluyendo el asma crónica) no deben ingerir una dosis extra para la prevención del BIE. Todos los pacientes deben tener disponible un agonista β_2 adrenérgico como tratamiento de rescate. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 6 años de edad no ha sido establecida. La administración diaria de ROLAST para el tratamiento crónico del asma no ha sido establecida para prevenir episodios agudos de BIE.

Rinitis alérgica

Para la rinitis alérgica, ROLAST debe ser ingerido una vez al día. La eficacia fue demostrada para la rinitis alérgica estacional cuando montelukast fue administrado en la mañana o en la noche sin importar el momento en que se ingirieron alimentos. El momento de la administración debe ser individualizado para adaptarse a cada paciente.

Las dosis recomendadas de ROLAST para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional son:

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sobre de 4 mg de granulado.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con rinitis alérgica estacional no ha sido establecida.

Las dosis recomendadas de ROLAST para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica perenne son:

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un sobre de 4 mg de granulado.

Para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad: un sobre de 4 mg de granulado.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne no ha sido establecida.

Asma y rinitis alérgica

Los pacientes que padecen asma y rinitis alérgica deben tomar únicamente un comprimido de ROLAST por día, a la noche.

Instrucciones para la administración del granulado

El granulado de ROLAST 4 mg puede ser administrado ya sea directamente en la boca, disuelto en una cucharadita (5 ml) de fórmula para bebé o leche materna a temperatura ambiente o fría, o mezclado con una cucharada de alimentos blandos fríos o a temperatura ambiente; basados en estudios de estabilidad, sólo deben usarse puré de manzana, zanahoria, arroz o helado. El sobre no debe ser abierto hasta que se esté listo para usarse. Una vez abierto el sobre, la dosis total (con o sin mezclar con fórmula para bebé, leche materna o alimentos) debe administrarse dentro de los 15

FR

Farm. Noelia Chiodia Vizzi
Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



minutos. Si se mezcla con fórmula para bebé, leche materna o alimentos, ROLAST granulado no debe ser almacenado para su posterior consumo. Se debe desechar cualquier porción no usada. ROLAST granulado no está destinado a ser disuelto en otros líquidos que no sean leche materna o fórmula para bebé para su administración. Sin embargo, los líquidos pueden ser ingeridos subsecuentemente a la administración. ROLAST granulado puede ser administrado sin tener en cuenta en qué momento se ingieren alimentos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Advertencias y precauciones

Asma aguda

Montelukast no está indicado para revertir el broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo el estado asmático. Se debe recomendar a los pacientes que tengan disponible una medicación de rescate apropiada. El tratamiento con montelukast puede ser continuado durante una exacerbación aguda del asma. Pacientes con exacerbaciones del asma luego de realizar ejercicio, deben tener disponible agonistas β_2 de acción corta como medida de rescate.

Uso concomitante de glucocorticoides

Mientras que la dosis de corticoides inhalados puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, montelukast no debe ser sustituido abruptamente por corticoides inhalados.

Sensibilidad a la aspirina

Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) mientras están bajo tratamiento con montelukast. Aunque montelukast es efectivo mejorando la función ventilatoria en pacientes asmáticos con sensibilidad documentada a la aspirina, no se ha demostrado que interrumpa el broncoespasmo producido por la aspirina u otro AINE en pacientes con sensibilidad a la aspirina.

Eventos neuropsiquiátricos

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos bajo tratamiento con montelukast. Los reportes poscomercialización incluyeron: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, anomalías del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, deterioro en la memoria, inquietud, sonambulismo, ideación y plan suicida (incluyendo suicidio), tic y temblor. Los detalles de algunos reportes poscomercialización de montelukast aparentan ser consistentes con un efecto inducido por la droga.

Los pacientes y los prescriptores, deben estar alertas de los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a su médico si estos cambios aparecen. Los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de continuar con el tratamiento con montelukast si estos eventos ocurren (ver *Reacciones Adversas*).

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes con asma bajo tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces presentando características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome Churg-Strauss, una condición que es frecuentemente tratada con corticoides sistémicos. Estos eventos usualmente, pero no siempre, han sido asociados con la reducción del tratamiento oral con corticoides. Los

FP

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A., I.C.F.



médicos deben estar alertas en cuanto a la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía en sus pacientes. Una asociación causal entre montelukast y estas condiciones subyacentes no ha sido establecida.

Fenilcetonuria

Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados que los comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg contienen fenilalanina (un componente del aspartamo), 0,674 y 0,842 mg por cada comprimido masticable de 4 mg y 5 mg, respectivamente.

Interacciones medicamentosas

No se necesita ajustar la dosis cuando montelukast es coadministrado con teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina, warfarina, hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, descongestivos e inductores de las enzimas del citocromo P450.

Teofilina, prednisona y prednisolona: montelukast fue administrado con otras terapias rutinariamente usadas en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y no se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos. En estudios de interacciones de drogas, la dosis recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de las siguientes drogas: teofilina, prednisona y prednisolona.

Dosis diarias de montelukast de 10 mg hasta un equilibrio farmacocinético, no causó cambios clínicamente significativos en la cinética de una dosis única endovenosa de teofilina. Montelukast en dosis diarias de ≥ 100 mg hasta un equilibrio farmacocinético, no causó ningún cambio clínicamente significativo en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona luego de la administración de prednisona vía oral o prednisolona endovenosa.

Anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina: en estudios de interacciones de drogas, la dosis recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de las siguientes drogas: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg), terfenadina, digoxina y warfarina. Montelukast en dosis ≥ 100 mg por día hasta estado de equilibrio farmacocinético no tuvo alteraciones significativas en las concentraciones plasmáticas en ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral que contiene noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg. Dosis de 10 mg de montelukast administradas hasta el estado de equilibrio farmacocinético no cambiaron la concentración plasmática de terfenadina (un sustrato de la enzima CYP3A4) o fexofenadina, su metabolito carboxilado, y no prolongó el intervalo QTc luego de la coadministración con terfenadina 60 mg dos veces al día; no cambió el perfil farmacocinético o la excreción urinaria de la digoxina inmunorreactiva; no cambió el perfil farmacocinético de la warfarina (principalmente a sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) o influenció el efecto de una dosis única de 30 mg de warfarina vía oral en el tiempo de protrombina o del RIN (Razón Internacional Normalizada).

Hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), benzodiazepinas y descongestivos: aunque no se realizaron estudios adicionales sobre interacciones específicas, montelukast fue usado concomitantemente con una amplia gama de drogas comúnmente prescritas en estudios clínicos sin evidencia de interacciones clínicamente adversas. Estas medicaciones incluyen hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, AINEs, benzodiazepinas y descongestivos.

Firm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A. S.C.F.
APODERADA

FR



Inductores del citocromo P450: fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, disminuyó el AUC de montelukast aproximadamente un 40% luego de una dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda un ajuste en la dosis de montelukast. Es razonable emplear un monitoreo clínico apropiado cuando se coadministra montelukast con un inductor potente de las enzimas del citocromo P450 tal como fenobarbital o rifampicina.

Efectos del montelukast sobre las enzimas Citocromo P450 (CYP): Montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 *in vitro*. Sin embargo, un estudio clínico de interacciones de drogas entre montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de drogas metabolizadas principalmente por CYP2C8) en 12 individuos sanos demostró que la farmacocinética de rosiglitazona no es alterada cuando las drogas son coadministradas, indicando que montelukast no inhibe a la enzima CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, no se prevé que montelukast altere el metabolismo de drogas metabolizadas por esta enzima (por ejemplo: paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Sobre la base de resultados *in vitro* en microsomas de hígado humano, las concentraciones terapéuticas en plasma de montelukast no inhiben la CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, ó 2D6.

Inhibidores del P450: Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es sustrato de CYP 2C8, 2C9 y 3A4. La administración concomitante de montelukast con itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP 3A4, resultó en un incremento significativo en la exposición sistémica a montelukast. Datos procedentes de un estudio clínico de interacción farmacológica que incluía montelukast y gemfibrozilo (inhibidor de CYP 2C8 y 2C9), demostraron que gemfibrozilo, a dosis terapéutica, incrementó la exposición sistémica a montelukast 4,4 veces. La administración concomitante de itraconazol, gemfibrozilo, y montelukast no produjo incrementos en la exposición sistémica a montelukast. Sobre la base de la experiencia clínica disponible, no se requiere ajuste de dosis de montelukast tras la administración concomitante con gemfibrozilo.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se observó evidencia de tumorigenicidad en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas Sprague-Dawley ni en estudios de 92 semanas en ratones con dosis orales por sonda nasogástrica hasta 200 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, respectivamente.

La exposición estimada en ratas fue aproximadamente 120 y 75 veces el área bajo la curva para adultos y niños, respectivamente, a la dosis máxima diaria recomendada. La exposición estimada en ratones fue aproximadamente 45 y 25 veces el área bajo la curva para adultos y niños, respectivamente, de la dosis máxima diaria recomendada vía oral.

Montelukast no demostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica.

En estudios de fertilidad en ratas hembra, montelukast produjo reducciones en los índices de fertilidad y fecundidad a una dosis oral de 200 mg/kg (la exposición estimada fue 70 veces el AUC para adultos, a la máxima dosis oral diaria recomendada). No se observaron efectos en la fertilidad o fecundidad a una dosis oral de 100 mg/kg (la exposición estimada fue 20 veces el AUC para adultos, a la máxima dosis oral diaria recomendada). Montelukast no tiene efectos en la fertilidad de ratas macho a dosis orales de hasta 800 mg/kg (la exposición estimada fue aproximadamente 160 veces el AUC para adultos, a la máxima dosis oral diaria recomendada).

Efectos teratogénicos

No se observaron efectos teratogénicos en ratas ni conejos a dosis aproximadamente 100 y 110 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en adultos basadas en el área bajo la curva.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.C.F.



Durante la experiencia de comercialización mundial, defectos en las extremidades han sido raramente reportados en los hijos de mujeres que recibieron tratamiento con montelukast durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres recibieron otras drogas como tratamiento para el asma durante su embarazo. Una relación causal entre estos eventos y montelukast no fue establecida.

Embarazo

Categoría B. No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en reproducción realizados en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, montelukast no debe ser usado en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que montelukast es excretado en la leche. No se sabe si montelukast es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se indica montelukast durante la lactancia.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de montelukast han sido establecidas en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos con asma de 6 a 14 años de edad. Los perfiles de seguridad y eficacia en este grupo etario son similares a los observados en los adultos.

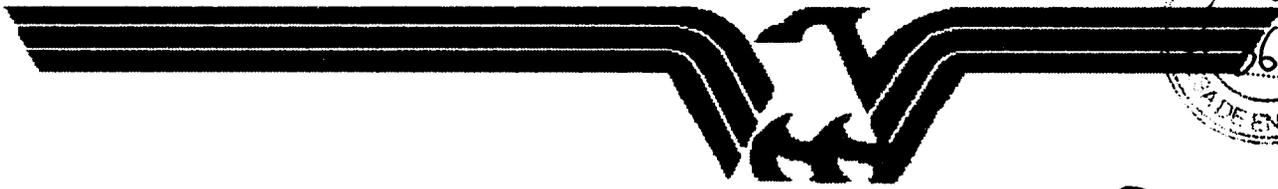
La eficacia de montelukast en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad y para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad tiene soporte en la extrapolación de la eficacia demostrada en pacientes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica, así como el supuesto de que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre esta población.

La seguridad de los comprimidos masticables de montelukast 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma ha sido demostrada mediante datos adecuados y bien controlados. La eficacia de montelukast en este grupo es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma y está basado en datos farmacocinéticos similares, así como el supuesto de que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre ambas poblaciones. La eficacia en este grupo tiene soporte en las evaluaciones exploratorias de eficacia de un estudio de seguridad, de gran escala y bien controlado llevado a cabo en pacientes de 2 a 5 años de edad.

La eficacia de montelukast 4 mg granulado en pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad con asma ha sido demostrada en un análisis de 172 pacientes pediátricos, 124 de los cuales fueron tratados con montelukast en un estudio clínico de 6 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo. La eficacia de montelukast en este grupo de edad es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma basada en una exposición sistémica media (AUC) similar, y que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre esta población, teniendo soporte en datos de eficacia de seguridad de un estudio clínico en el cual la eficacia fue una de las variables exploradas.

La seguridad de los comprimidos masticables de montelukast 4 mg y 5 mg en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con rinitis alérgica está sustentada en datos obtenidos en estudios clínicos conducidos en pacientes pediátricos de dicha edad con diagnóstico de asma. Un estudio de seguridad en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional demostró un perfil de seguridad similar. La seguridad de montelukast 4 mg granulado en pacientes pediátricos de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne tiene soporte en la extrapolación de los datos de

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



PHOENIX

9048

seguridad obtenidos en estudios realizados con pacientes pediátricos de 6 meses a 23 meses de edad con diagnóstico de asma y a partir de los datos farmacocinéticos para comparar la exposición sistémica en pacientes de 6 a 23 meses de edad con la exposición sistémica en adultos.

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con diagnóstico de asma, menores de 6 meses de edad con diagnóstico de rinitis alérgica perenne y menores de 6 años con broncoconstricción inducida por ejercicio no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Del total de sujetos en estudios clínicos de montelukast, el 3,5% tenían 65 años de edad o más, y el 0,4% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los jóvenes, sin embargo no se puede descartar una mayor sensibilidad en los pacientes mayores. El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una sola dosis de 10 mg vía oral de montelukast son similares en los pacientes ancianos y en los adultos jóvenes. La vida media plasmática de montelukast es ligeramente mayor en los pacientes ancianos. No se requiere ajuste de dosis en esta población.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se han conducido bajo condiciones ampliamente variables, la frecuencia de aparición de eventos adversos observados en los estudios clínicos no puede ser directamente comparada con la frecuencia en otros estudios clínicos de otras drogas y pueden no reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica. En la siguiente descripción de la experiencia en estudios clínicos, las reacciones adversas son enumeradas independientemente de la relación de causalidad.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 5% y mayores que placebo; enumerados en orden de frecuencia descendiente) en estudios clínicos controlados fueron: infección de las vías respiratorias superiores, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, influenza, rinorrea, sinusitis, otitis.

Adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores con diagnóstico de asma

Se ha evaluado la seguridad de montelukast en aproximadamente 2950 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en estudios clínicos. En estudios clínicos controlados con placebo, los siguientes eventos adversos reportados con montelukast ocurrieron con una frecuencia \geq 1% en pacientes y en una incidencia mayor en aquellos pacientes tratados con placebo:

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en \geq 1% de los pacientes cuya incidencia fue mayor que en aquellos pacientes tratados con placebo.

	Montelukast 10 mg/día (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
Dolor abdominal	2,9	2,5

FP

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



<i>Generales</i>	Astenia/fatiga	1,8	1,2
	Fiebre	1,5	0,9
	Trauma	1,0	0,8
<i>Alteraciones en el sistema digestivo</i>	Dispepsia	2,1	1,1
	Odontalgia	1,7	1,0
	Gastroenteritis infecciosa	1,5	0,5
<i>Alteraciones en el sistema nervioso/psiquiátricas</i>	Cefalea	18,4	18,1
	Mareos	1,9	1,4
<i>Alteraciones sistema respiratorio</i>	Influenza	4,2	3,9
	Tos	2,7	2,4
	Congestión nasal	1,6	1,3
<i>Alteraciones cutáneas y faneras</i>	Erupción cutánea	1,6	1,2
<i>Alteraciones en valores de laboratorio*</i>	Aumento GPT (transaminasa glutámico-pirúvica)	2,1	2,0
	Aumento GOT (Transaminasa glutámico-oxalacética)	1,6	1,2
	Piuria	1,0	0,9

*Número de pacientes del estudio (Montelukast y placebo, respectivamente): GPT y GOT, 1935, 1170; piuria, 1924, 1159.

La frecuencia de eventos adversos menos frecuentes fue comparable entre montelukast y placebo. El perfil de seguridad de montelukast, cuando es administrado como única dosis para la prevención de BIE en pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores, fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para montelukast.

En total, 569 pacientes fueron tratados con montelukast durante por lo menos 6 meses, 480 durante un año y 49 durante dos años en diferentes estudios clínicos. Con el tratamiento prolongado, el perfil de eventos adversos no mostró cambios significativos.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con diagnóstico de asma

La seguridad de montelukast fue evaluada en 476 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad que participaron en un estudio. De los cuales 289 pacientes pediátricos fueron tratados con montelukast durante por lo menos 6 meses y 241 durante un año o más. Se evaluó la seguridad de montelukast en dicha población, el perfil de seguridad fue por lo general similar al de los adultos. Los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibían placebo: faringitis, influenza, fiebre, sinusitis, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral y laringitis. La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre montelukast y placebo. Con tratamiento prolongado, el perfil de eventos adversos no se modificó significativamente.

El perfil de seguridad de montelukast, cuando se administra una dosis única para la prevención de BIE en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito.

FR

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorio Phoenix S.A.C.F.
APODERADA



En estudios donde se evaluó la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para montelukast. En dicho estudio, los siguientes eventos, no observados previamente con el uso de montelukast en este grupo etario, ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuente que en el grupo placebo: cefalea, rinitis (infecciosa), varicela, gastroenteritis, dermatitis atópica, bronquitis aguda, infección dentaria, infección cutánea y miopía.

Pacientes pediátricos entre 2 a 5 años de edad con diagnóstico de asma

La seguridad de montelukast fue evaluada en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, que participaron en un estudio con dosis única y dosis múltiple. De los cuales, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con montelukast durante por lo menos 3 meses, 230 durante 6 meses o más, y 63 pacientes durante un año o más. En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con pacientes de este grupo etario, los siguientes eventos adversos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes que recibían placebo: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, otitis, influenza, rash, dolor de oídos, gastroenteritis, eccema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad con diagnóstico de asma

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con diagnóstico de asma no fue establecida.

La seguridad de montelukast fue evaluada en 175 pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses de edad que participaron en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de seis semanas de duración. El perfil de seguridad fue por lo general similar al perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad. En pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad, recibiendo montelukast, los siguientes eventos adversos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes que recibían placebo: infección de las vías respiratorias superiores, sibilancias, otitis media, faringitis, tonsilitis, tos y rinitis. La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre montelukast y placebo.

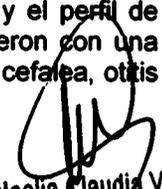
Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional

La seguridad de montelukast fue evaluada en 2.199 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores, que participaron en un estudio. Montelukast administrado una vez al día en la mañana o en la noche tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios controlados con placebo, los siguientes eventos fueron reportados con montelukast con una frecuencia $\geq 1\%$ y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibían placebo: infección de las vías aéreas superiores 1,9% de los pacientes recibiendo montelukast versus 1,5% de los pacientes recibiendo placebo. En un estudio clínico controlado con placebo, de 4 semanas de duración, el perfil de seguridad fue consistente con lo observado en los estudios de 2 semanas de duración. La incidencia de somnolencia fue similar a la de placebo en todos los estudios.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional

La seguridad de montelukast fue evaluada en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad que participaron en un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y de 2 semanas de duración. Se administró montelukast una vez al día en la noche y el perfil de seguridad fue similar al del placebo. En dicho estudio, los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y la incidencia fue mayor a la de los individuos que recibían placebo: cefalea, otitis media, faringitis e infección de las vías aéreas superiores.

70


Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con diagnóstico de rinitis alérgica perenne

9048

La seguridad de montelukast fue evaluada en 3357 pacientes adultos y adolescentes de 15 años o mayores con rinitis alérgica perenne de los cuales 1632 recibieron montelukast en 2 de 6 semanas de duración del estudio en el que participaron.

El perfil de seguridad de montelukast ha sido evaluado en diferentes estudios clínicos en los cuales se administró montelukast en una dosis diaria, y fue consistente con el perfil observado en los pacientes con rinitis alérgica estacional y similar al perfil de los pacientes que recibieron placebo. En estos estudios, los siguientes eventos adversos fueron reportados con una frecuencia $\geq 1\%$ y con una incidencia mayor que el placebo: sinusitis, infección de la vía aérea superior, cefalea sinusal, tos, epistaxis, y aumento de GPT (transaminasa glutámico-pirúvica). La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad con diagnóstico de rinitis alérgica perenne

La seguridad en pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica perenne tiene soporte en el perfil de seguridad de pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional. La seguridad en pacientes de 6 a 23 meses de edad tiene soporte en datos farmacocinéticos y de seguridad y eficacia en pacientes de esas edades con diagnóstico de asma y en estudios de farmacocinética de adultos.

Durante la comercialización de montelukast se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso poscomercialización de montelukast. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Alteraciones en el sistema linfático y sanguíneo: incremento de la tendencia al sangrado, trombocitopenia.

Alteraciones en el sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, infiltración hepática de eosinófilos.

Alteraciones psiquiátricas: agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, trastornos de memoria, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y conductas suicidas (incluyendo suicidio), tic y temblor.

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

Alteraciones cardiacas: palpitaciones.

Alteraciones respiratorias, torácicas o mediastinales: epistaxis, eosinofilia pulmonar.

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

Alteraciones hepatobiliares: se han reportado casos de hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto durante el uso de montelukast. Muchos de estos ocurrieron en combinación con otros factores de confusión, tales como uso de otra medicación, o cuando montelukast fue administrado a pacientes con factores de riesgo para enfermedad hepática como uso de alcohol u otras formas de hepatitis.

Alteraciones de la piel y tejido celular subcutáneo: angioedema, moretones, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica.

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.F. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APQDERADA



Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.

Alteraciones renales y urinarias: enuresis en niños.

Alteraciones generales y sitio de administración: edema.

Los pacientes con diagnóstico de asma bajo tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces se presentan con evidencia clínica de vasculitis compatible con síndrome de Churg-Strauss, una condición que es frecuentemente tratada con glucocorticoides sistémicos. Estos eventos usualmente, pero no siempre, han sido asociados con la reducción del tratamiento con corticoides sistémicos. Los médicos tratantes deben estar alertas a la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía que pudieran presentarse en los pacientes tratados con montelukast.

9048

Sobredosificación

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con montelukast. Se ha administrado montelukast a pacientes asmáticos adultos a dosis de hasta 200 mg diarios durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, en dosis de hasta 900 mg diarios durante una semana aproximadamente, sin reacciones adversas de importancia clínica.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas habituales, por ejemplo, eliminar el componente no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar el monitoreo clínico y de ser necesario, iniciar el tratamiento de soporte.

Hubo reportes de sobredosis aguda durante la poscomercialización y en estudios clínicos con montelukast. Éstos incluyen reportes en adultos y niños con una dosis de hasta 1000 mg como máximo. Los resultados clínicos y de laboratorio observados coincidieron con el perfil de seguridad en pacientes adultos y pediátricos. No hubo experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Las experiencias adversas más frecuentes coincidieron con el perfil de seguridad de montelukast, e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

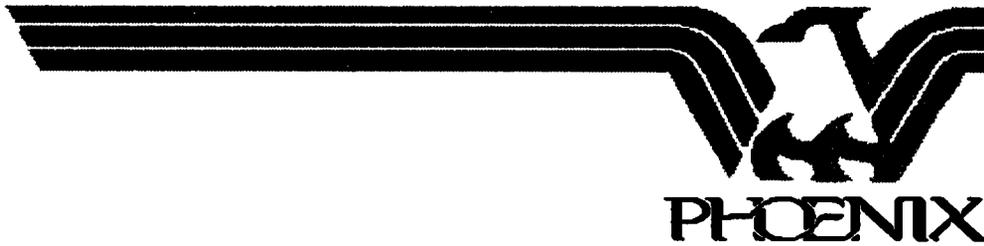
ROLAST comprimidos recubiertos y masticables: Conservar a temperatura ambiente, desde 15 °C hasta 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

ROLAST granulado: Conservar hasta 25 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Presentación

ROLAST comprimidos recubiertos: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

Farm. Noella Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
APODERADA



9048

ROLAST comprimidos masticables: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos masticables, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

ROLAST granulado: Se presenta en envases que contienen 20, 30, 50, 60, 250, 500 y 1000 sobres, siendo estas tres últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.646.

Directora Técnica: Noelia Vizzi - Farmacéutica.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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".

NCDS v07

Fecha de última revisión:..... - Disp. N°.....

FP

Farm. Noelia Claudia Vizzi
-Directora Técnica / M.P. 19992
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
AUTORIZADA