

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MONTACLAR®
(montelukast /loratadina)

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Montelukast sódico / Loratadina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Fórmula: Cada tableta contiene:

Montelukast sódico equivalente a de montelukast ácido libre	10 mg
Loratadina	10 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MONTACLAR (montelukast/loratadina) está indicado como tratamiento de segunda línea para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica, en mayores de 15 años.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia

Clase Terapéutica

MONTACLAR tableta oral es una formulación combinada que contiene montelukast sódico, un antagonista de los receptores de leucotrienos, y loratadina, un antagonista del receptor H₁ de histamina.

Mecanismo de Acción

MONTACLAR: MONTACLAR proporciona los efectos como antagonista de los leucotrienos de montelukast y los efectos antihistamínicos de la loratadina.

Montelukast: Los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), son eicosanoides inflamatorios potentes liberados de diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores de la reacción asmática se unen a los receptores de cisteinil leucotrieno (CysLT). El receptor CysLT de tipo 1 p(CysLT1) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madres mieloides). El CysLT ha sido correlacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos comprenden varias acciones en las vías respiratorias, tales como broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan en la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos, durante la reacción de fase temprana como de fase tardía y

están asociados con los síntomas de la rinitis alérgica. Los cambios intra-nasales con los CysLTs han mostrado incrementar la resistencia de las vías aéreas nasales y los síntomas de obstrucción nasal. Montelukast es un potente compuesto con actividad por vía oral que mejora significativamente los parámetros de la inflamación asmática. Basado en los bioensayos bioquímicos y farmacológicos, se une con gran afinidad y selectividad al receptor CysLT1 (mucho más que a otros receptores de las vías aéreas farmacológicamente importantes tales como los receptores prostanoideos, colinérgicos o β -adrenérgicos). Montelukast inhibe potentemente las acciones fisiológicas de LTC₄, LTD₄, y LTE₄ sobre el receptor CysLT1 sin ninguna actividad agonista.

Loratadina: Loratadina es un antihistamínico tricíclico de acción prolongada con actividad antagonista periférica selectiva sobre el receptor H₁ de la histamina.

Montelukast: Montelukast produce broncodilatación dentro de las 2 horas de la administración oral; estos efectos fueron aditivos a la broncodilatación causada por un β -agonista.

Los estudios clínicos en pacientes de 15 años de edad y mayores demostraron que no hay un beneficio clínico adicional para dosis de montelukast arriba de 10 mg una vez al día. Esto se mostró en dos estudios usando dosis de hasta 200 mg una vez al día y en un estudio de reto al ejercicio, utilizando dosis de hasta 50 mg, evaluados al final del intervalo de dosificación una vez al día.

En pacientes con rinitis alérgica estacional en edades de 15 años y mayores que recibieron montelukast, se observó un incremento promedio de 0.2% en la cuenta de eosinófilos en sangre periférica, comparado con un incremento promedio de 12.5% en los pacientes tratados con placebo, en los periodos de tratamiento doble ciego; esto refleja una diferencia promedio de 12.3% a favor de montelukast. Se desconoce la relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos de montelukast señalados en los estudios clínicos.

Loratadina: Los estudios de ronchas cutáneas causadas por histamina en humanos después de la administración de dosis orales únicas y repetidas de 10 mg de loratadina, han demostrado que el fármaco exhibe un efecto antihistamínico que comienza en el curso de 1 a 3 horas, alcanzando un máximo entre 8 y 12 horas y una duración de más de 24 horas. No hubo indicios de tolerancia a dicho efecto después de 28 días de administración con loratadina.

Farmacocinética

Absorción

MONTACLAR: Montelukast y loratadina se absorbieron rápidamente después de la administración por vía oral de tabletas de MONTACLAR. Los parámetros farmacocinéticos en plasma después de la administración oral de dosis únicas y múltiples se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1	ABC [†] (ng.h/mL)		C _{máx} (ng/mL)	
	Día 1	Día 17	Día 1	Día 17
montelukast	2222	2134	345	314
loratadina	10.2	14.3	1.67	1.98
descarboetoxiloratadina	34.2	37.3	1.53	3.29

ABC = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; C_{máx} = concentración plasmática máxima observada.

[†]: ABC(0-∞) en el Día 1 y ABC(0-24 hr.) en el Día 17.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de montelukast y loratadina se alcanzaron en un tiempo promedio máximo ($T_{m\acute{a}x}$) de 2 horas después de la administración, y para el metabolito activo de la loratadina, la descarboetoxiloratadina en un promedio del $T_{m\acute{a}x}$ de 4 a 6 horas después de la administración.

En un estudio de dosis única, el alimento aumentó la biodisponibilidad sistémica (ABC) de la loratadina y de la descarboetoxiloratadina 102% y 16%, respectivamente, y no tuvo efecto en la biodisponibilidad del montelukast de MONTACLAR.

Distribución

Montelukast: Montelukast se une en más de 99% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de montelukast en equilibrio dinámico (estado estable) es de 8 a 11 litros. Los estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones del material radiomarcado 24 horas después de la administración fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Loratadina: Los estudios autorradiográficos de cuerpo entero en ratas y monos, los estudios de distribución del fármaco radiomarcado y los estudios de radioligandos *in vivo* en ratones han demostrado que ni la loratadina ni sus metabolitos atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Los estudios de unión de radioligandos con receptores H_1 de pulmón y encéfalo de conejillos de Indias indican que hubo una unión preferencial a los receptores H_1 periféricos respecto a la unión a receptores en el sistema nervioso central.

Metabolismo y Excreción

MONTACLAR: En un estudio para evaluar el potencial de interacción entre montelukast y loratadina administrados en forma concomitante, la coadministración con loratadina no afectó la farmacocinética de montelukast. La exposición (ABC) a loratadina y a la descarboetoxiloratadina no se modificó por la coadministración con montelukast. En otro estudio, las semividas terminales medias de eliminación en los adultos normales de loratadina, descarboetoxiloratadina, y montelukast fueron 13.4 horas, 22.1 horas, y 6.5 horas, respectivamente, después de una dosis única. En el mismo estudio, la depuración corporal total aparente (CL/F; media geométrica) para montelukast y loratadina después de una dosis única, fue aproximadamente 984 l/hr. y 4.50 l/hr., respectivamente. La CL/F y el ABC de montelukast y de loratadina y el ABC de descarboetoxiloratadina fueron similares después de la administración de múltiples dosis orales de la tableta combinada de montelukast y loratadina, en comparación con los de una dosis única.

Montelukast: Montelukast se metaboliza extensivamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en el estado estacionario en pacientes adultos y pediátricos. Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indican que los citocromos P450 3A4, 2C8 y 2C9 están implicados en el metabolismo de montelukast. [Véase INTERACCIONES DEL FÁRMACO Y DE OTRO TIPO].

La depuración plasmática promedio de montelukast es de 45 mL/min en adultos sanos. Después de la administración de una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recuperó en la materia fecal de 5 días y <0.2% se recuperó en la orina. En conjunto con los estimados de la biodisponibilidad oral de montelukast, esto indica que montelukast y sus metabolitos se excretan de manera casi exclusiva a través de la bilis [vea FARMACOCINÉTICA, Poblaciones Especiales].

En diversos estudios sobre montelukast, la semivida plasmática promedio de montelukast varió de 2.7 a 5.5 horas en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética de montelukast es prácticamente lineal para las dosis orales de hasta 50 mg. Durante la dosificación de 10 mg al día de montelukast, hubo poca acumulación del fármaco precursor en el plasma (14%)

Loratadina: Aproximadamente 80% de la dosis total de loratadina administrada se puede encontrar distribuida igualmente entre la orina y las heces en la forma de productos metabólicos en el curso de 10 días. En casi todos los pacientes, la exposición (ABC) al metabolito descarboetoxiloratadina es mayor que el fármaco precursor de la loratadina [véase FARMACOCINÉTICAS Poblaciones Especiales].

La loratadina y la descarboetoxiloratadina alcanzaron el estado estacionario en la mayoría de los pacientes en aproximadamente el quinto día de dosificación.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que la loratadina es metabolizada a descarboetoxiloratadina predominantemente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y en un grado menor, por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). En presencia de ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, la loratadina es metabolizada a descarboetoxiloratadina principalmente por el CYP2D6. La administración concomitante de loratadina con ketoconazol, eritromicina (ambos inhibidores de CYP3A4), o cimetidina (inhibidor de CYP2D6 y CYP3A4) a voluntarios sanos, se asoció con concentraciones plasmáticas substancialmente mayores de loratadina [véase INTERACCIONES DEL FÁRMACO Y DE OTRO TIPO]

Asma Bronquial: se puede utilizar en pacientes con rinitis alérgica portadores de asma bronquial.

Lactancia

Montelukast: Los estudios en ratas lactantes a las que se les administraron 100 y 200 mg/kg/día de montelukast sódico han mostrado que se excreta en la leche materna. Las muestras de leche a las 4 horas posteriores a la dosificación contenían aproximadamente 31% a 33% de las concentraciones plasmáticas maternas. Sin embargo, no se han observado efectos adversos relacionados con el fármaco en los descendientes de las ratas hembras que recibieron el fármaco durante la lactancia. Dado que se desconoce la pertinencia de estos hallazgos para los seres humanos, y que se desconoce si el montelukast se excreta en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre montelukast a las madres lactantes.

Loratadina: Loratadina y su metabolito, la descarboetoxiloratadina, pasan con facilidad a la leche materna y alcanzan concentraciones que son equivalentes a los niveles plasmáticos con una relación ABC_{leche}/ABC_{plasma} de 1.17 y 0.85 para loratadina y descarboetoxiloratadina, respectivamente. Para una dosis oral única de 40 mg, se excretó una pequeña cantidad de loratadina y de descarboetoxiloratadina en la leche materna (aproximadamente 0.03% de 40 mg en el curso de 48 horas).

Insuficiencia Renal

Montelukast: Ya que el montelukast y sus metabolitos no se excretan en la orina, no se evaluó la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia renal.

Loratadina: En un estudio que involucró a 12 sujetos con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min) a los que se les dio loratadina sola, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ incrementaron en aproximadamente 73% para la loratadina y 120% para la descarboetoxiloratadina, comparado con 6 sujetos con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 80 mL/min). Las vidas medias promedio de eliminación de loratadina (7.6 horas) y descarboetoxiloratadina (23.9 horas) no fueron substancialmente diferentes de las observadas en los sujetos normales. La hemodiálisis no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de la loratadina ni de la descarboetoxiloratadina en sujetos con insuficiencia renal crónica.

Insuficiencia Hepática

Montelukast: Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y evidencia clínica de cirrosis, administrados con solo montelukast, mostraron evidencia de un menor metabolismo de montelukast, resultando en un ABC 41% mayor (IC 90% =7%, 85%) después de una dosis única de 10 mg. La eliminación del montelukast fue ligeramente prolongada comparada con la observada en los sujetos sanos

(vida media promedio, 7.4 horas). La farmacocinética de montelukast en pacientes con daño hepático severo o con hepatitis no se ha evaluado.

Loratadina: En siete pacientes con enfermedad alcohólica crónica, administrados con loratadina sola, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la loratadina fueron el doble, en tanto que el perfil farmacocinético de la descarboetoxiloratadina no fue substancialmente diferente de los observados en otros estudios que reclutaron sujetos sanos. Las vidas medias de eliminación para la loratadina y la descarboetoxiloratadina fueron de 24 horas y 37 horas, respectivamente, y se acrecentaron con el incremento de la severidad de la enfermedad hepática

Geriátricos

Montelukast: El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una dosis oral única de 10 mg de montelukast son similares en los adultos mayores y en los jóvenes. La vida media plasmática de montelukast es ligeramente más prolongada en los adultos mayores.

Loratadina: En un estudio que involucró a 12 sujetos geriátricos sanos (66-78 años) administrados solo con loratadina, el ABC y los niveles plasmáticos máximos ($C_{m\acute{a}x}$) tanto de loratadina como de descarboetoxiloratadina fueron aproximadamente 50% más altos que los observados en los estudios de los sujetos más jóvenes. Las vidas medias de eliminación promedio para los sujetos geriátricos fueron 18.2 horas (rango, 6.7-37 horas) para loratadina y 17.5 horas (rango, 11-38 horas) para la descarboetoxiloratadina.

Esta combinación ofrece el mismo beneficio sobre los componentes por separado.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Estudios Clínicos

Rinitis Alérgica Estacional (SAR)

La eficacia clínica de MONTACLAR para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional se investigó en cuatro estudios diseñados de forma similar, aleatorios, doble ciego, grupo paralelo, controlado con placebo y con activo (montelukast y loratadina). Los cuatro estudios reclutaron un total de 2,527 pacientes, de los cuales 775 fueron tratados con MONTACLAR. Los pacientes fueron de 15 a 82 años de edad con antecedentes de rinitis alérgica estacional, una prueba positiva en piel para al menos un alérgeno estacional relevante y síntomas activos de rinitis alérgica estacional al entrar al estudio. Los síntomas individuales registrados en las bitácoras de los pacientes durante el curso de tratamiento de 14 días fueron rinorrea, congestión nasal, estornudo y picor; ojos llorosos, picor, hinchazón y enrojecimiento valorado según el paciente en una escala de clasificación de 0 a 3.

El resultado de la variable primaria en dos estudios fue el cambio promedio respecto al inicio en las puntuaciones de los síntomas nasales diurnos (el promedio de puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, picazón nasal, estornudo) y en los otros dos estudios fue el cambio promedio respecto al inicio en las puntuaciones combinadas de los síntomas diurnos y nocturnos. Un punto de valoración final consistente, (TSS*, por sus siglas en inglés) también fue analizado para estos cuatro estudios en comparación con el placebo, las tabletas de MONTACLAR una vez al día disminuyeron significativamente las puntuaciones totales de los síntomas nocturnos (TSS) en los pacientes con rinitis alérgica estacional en los cuatro estudios ($p \leq 0.045$) (vea la Tabla 3).

Tabla 3: Efectos de MONTACLAR sobre la Puntuación de Síntomas Totales* en Cuatro estudios de Dosis Múltiple, Controlados con Placebo, Multi-centros en Pacientes con Rinitis Alérgica Estacional			
		MONTACLAR/	Placebo
Estudio 1	Puntuación Promedio Inicial (N)	14.06 (90)	13.72 (89)
	Cambio Promedio desde la Inicial	-4.12	-1.36
	Diferencia Entre el Tratamiento y el Placebo (95% IC)	-2.77 (-3.93, -1.61)	NA
Estudio 2	Puntuación Promedio Inicial (N)	13.97 (174)	14.20 (56)
	Cambio Promedio desde la Inicial	-4.09	-1.90
	Diferencia Entre el Tratamiento y el Placebo (95% IC)	-2.19 (-3.49, -0.89)	NA
Estudio 3	Puntuación Promedio Inicial (N)	13.40 (209)	14.21(53)
	Cambio Promedio desde la Inicial	-3.47	-2.27
	Diferencia Entre el Tratamiento y el Placebo (95% IC)	-1.21 (-2.39, -0.03)	NA
Estudio 4	Puntuación Promedio Inicial (N)	13.56 (298)	13.28 (148)
	Cambio Promedio desde la Inicial	-4.00	-1.66
	Diferencia Entre el Tratamiento y el Placebo (95% IC)	-2.34 (-3.11, -1.58)	NA

*La puntuación total de síntomas es la suma de 8 puntuaciones de síntomas individuales evaluadas el día previo a la dosificación reflejando las últimas 12 horas del intervalo de dosificación. El rango de valores es de 0 a 24 (cada uno de los 8 síntomas clasificados como severo o 3).

La seguridad de MONTACLAR se investigó en tres estudios con un total de 1,072 pacientes con asma o con asma recurrente con rinitis alérgica. No se observó evidencia de un efecto nocivo en las mediciones de la función pulmonar o el control del asma, y los resultados de los tres estudios respaldan la seguridad de la administración de MONTACLAR a pacientes adultos con rinitis alérgica y asma de leve a moderada.

No hubo diferencias significativas en la efectividad de MONTACLAR tabletas entre los subgrupos de pacientes definidos por género, edad o raza.

Congestión Nasal en SAR

El alivio de la congestión nasal con MONTACLAR en sujetos con rinitis alérgica estacional fue evaluado en dos estudios. El primero, un estudio de dosis múltiple, controlado con placebo, doble ciego, reclutó un total de 1,095 pacientes (363 recibieron placebo, 363 recibieron MONTACLAR y 369 recibieron pseudoefedrina 240 mg una vez al día) quienes fueron tratados por 15 días. MONTACLAR fue significativamente más efectivo ($P=0.009$) que el placebo en disminuir la congestión nasal cuando se midió 12 horas y 24 horas (punto final primario) después de la dosificación. El efecto sobre la congestión nasal fue comparable con el observado con pseudoefedrina 240 mg, el fármaco activo de control empleado en el mismo estudio (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Efectos de MONTACLAR en Congestión Nasal en un Estudio de Dosis Múltiple, Controlado con

Placebo, Multi-centros en Pacientes con Rinitis Alérgica Estacional				
	Tiempo de Evaluación [‡] Puntuación Inicial Media*	MONTACLAR 10 mg/10 mg QD (362) [†]	Placebo (360) [†]	PSE 240 mg QD (368) ^{†°}
Puntuación Inicial Media [±]	Mañana	2.66	2.69	2.67
	Noche	2.64	2.65	2.63
Cambio Medio [±] desde la Inicial	Mañana	-0.56	-0.44	-0.57
	Noche	-0.67	-0.53	-0.72
Diferencia Entre el Tratamiento y el Placebo (95% IC)	Mañana	-0.12 (-0.20,-0.03)	NA	-0.13 (-0.21,-0.04)
	Noche	-0.14 (-0.23,-0.05)	NA	-0.19 (-0.28,-0.10)

*Ajustado basado en un ANOVA de dos vías con tratamiento y factores del sitio.

[‡]Escala de 0 (sin síntomas) a 3 (severo).

[‡]Medido en la Noche (12 horas después de la dosificación) y la siguiente Mañana (24 horas después de la dosificación).

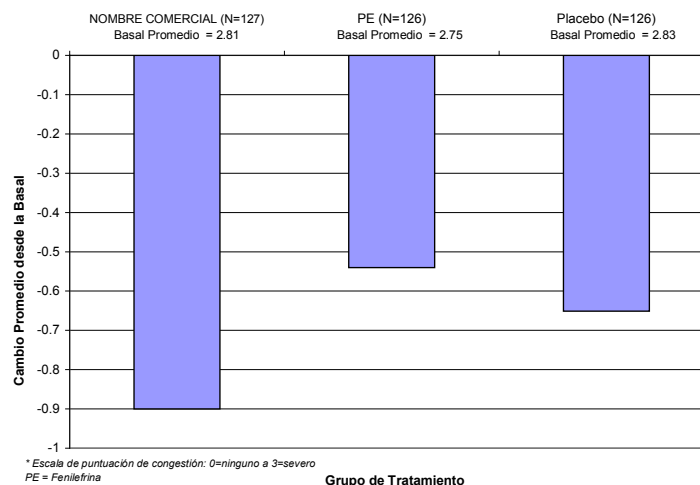
[†]1 paciente para MONTACLAR, 2 pacientes para placebo y 1 paciente para PSE no fueron evaluados post-Inicial.

[°]2 pacientes solamente tuvieron puntuaciones en la Noche.

El flujo nasal inspiratorio máximo (PNIF, por sus siglas en inglés), que medía el flujo de aire nasal por la mañana antes de la dosificación mostró aumentos promedio respecto al inicio entre los días 2 a 15 (el punto de tiempo primario) de 10.64 L/min para MONTACLAR, 10.06 L/min para pseudoefedrina y 5.05 L/min para el placebo. Los aumentos en PNIF fueron similares con la combinación loratadina/montelukast y pseudoefedrina, y ambos fueron mayores, en forma estadísticamente significativa, que los incrementos observados con el placebo ($P \leq 0.001$).

En el segundo estudio, los síntomas de la rinitis alérgica fueron inducidos en pacientes como respuesta a la exposición a polen de ambrosía, en una unidad de exposición ambiental. Una dosis única de MONTACLAR fue estadísticamente significativa superior al placebo (punto de evaluación final primario) y 10 mg de fenilefrina (punto de evaluación final secundario) en aliviar la congestión nasal (vea la Figura 1) y otros síntomas de la rinitis alérgica durante un periodo de 6 horas, medidos por una evaluación subjetiva y objetiva (PNIF) (todos los valores de $P < 0.03$).

Figura 1: Cambio desde la Inicial en la Congestión Nasal* Por 6 horas Post-tratamiento en un Estudio de Exposición Ambiental, Dosis Única, Controlado con Placebo,



El RQLQ (una evaluación específica de alergia sobre la calidad de vida relacionada con la salud), fue evaluado en sujetos con rinitis alérgica estacional en cinco estudios controlados con placebo. Los estudios reclutaron un total de 3622 pacientes (1138 recibieron MONTACLAR 10/10 mg, 714 recibieron placebo, 369 recibieron pseudoefedrina 240 mg una vez al día, y 173 recibieron beclometasona 200 mcg dos veces al día), quienes fueron tratados por lo menos 14 días. Evaluado por la puntuación total del RQLQ, MONTACLAR mejoró significativamente la calidad de vida de los pacientes comparado con placebo en cuatro de los cinco estudios.

Análisis acumulado de puntos finales de eficacia TSS, RQLQ y Congestión

Las dimensiones del efecto de MONTACLAR en los estudios de eficacia definitiva demostraron de manera consistente ser numéricamente mayores que con loratadina o montelukast en cuanto a TSS, RQLQ y congestión. En un análisis acumulado de 10 estudios de dosis múltiple (controlado con placebo y no controlado con placebo) MONTACLAR fue superior al placebo ($p < 0.001$), loratadina ($p < 0.003$), y montelukast ($p < 0.022$) para todas las comparaciones entre los tres puntos de valoración final: TSS, RQLQ y congestión, proporcionando evidencias que respaldan el hecho de que el beneficio numérico observado para estos puntos de valoración final fueron significativos.

Rinitis alérgica perene (RAP)

Aunque no hay estudios para MONTACLAR, la seguridad y la eficacia tanto de montelukast como de loratadina han sido bien establecidas para el tratamiento de rinitis alérgica perene.

Inicio de la acción

En estudios controlados con placebo, el efecto del tratamiento de MONTACLAR, medido por la Puntuación Total de Síntomas (TSS), se alcanzó después de la primera dosis y se mantuvo a través de los intervalos de dosificación (24 horas). Los estudios realizados en entornos de provocación mediante exposición ambiental demostraron un inicio de acción para MONTACLAR, basado en los cambios en la TSS, que varió entre 75 minutos y 140 minutos.

VI. CONTRAINDICACIONES

MONTACLAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a montelukast, a la loratadina o a cualquier otro componente de este producto.

MONTACLAR está contraindicado en pacientes con daño hepático severo porque pueden tener una depuración menor de loratadina.

MONTACLAR está contraindicado en el embarazo, lactancia y en menores de 15 años.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Se han reportado trastornos del sueño y cambio de comportamiento/humor en pacientes que toman montelukast. Los médicos deben discutir estas experiencias adversas con sus pacientes y /o cuidadores. Debe indicarse a los pacientes y/o cuidadores que notifiquen al médico si se presentan alteraciones de este tipo (Véase REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, *Análisis acumulado de las Experiencias de los Estudios Clínicos y Experiencias Post-Comercialización*).

Las siguientes precauciones están asociadas con el uso de montelukast para el tratamiento del asma:

La eficacia del montelukast oral para el tratamiento de ataques agudos de asma no se ha establecido. Por consiguiente, montelukast oral no debe ser usado para tratar ataques agudos de asma. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible el medicamento de rescate apropiado.

En tanto que la dosis del corticoesteroide inhalado concomitante puede ser reducida gradualmente bajo supervisión médica, el montelukast no debe ser substituido abruptamente por corticoesteroides inhalados u orales.

En casos raros, pacientes que reciben fármacos antiasmáticos incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos han experimentado uno o más de los siguientes: eosinofilia, salpullido vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía algunas veces diagnosticada como síndrome Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica. En algunas ocasiones, estos casos han sido asociados con la reducción o suspensión del tratamiento oral con corticoesteroide. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo montelukast.

Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de MONTACLAR 10 mg/10 mg no han sido evaluadas en pacientes menores de 15 años de edad.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

MONTACLAR: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Este fármaco solamente debe ser usado durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Montelukast: Durante la experiencia mundial de comercialización, de manera esporádica se han reportado defectos congénitos de las extremidades en los hijos de mujeres que son tratadas con montelukast durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres también emplearon otros medicamentos antiasmáticos durante el embarazo. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y el montelukast.

MADRES LACTANTES

Se debe tener precaución cuando se administre MONTACLAR a una madre lactante.

Montelukast: No se sabe si el montelukast se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra montelukast a una madre lactante.

Loratadina: La loratadina solamente debe ser usada si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto o el recién nacido.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

MONTACLAR fue estudiado en más de 3,800 pacientes en 21 estudios clínicos. Las reacciones adversas comunes acumuladas, reportadas con una frecuencia de $\geq 1\%$ para el placebo y MONTACLAR en 7 estudios clínicos de dosis múltiple, controlados con placebo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas Comunes ($\geq 1\%$) Reportadas para el Placebo y MONTACLAR Durante Estudios Clínicos de Dosis Múltiple, Controlados con Placebo en Pacientes con Rinitis Alérgica Estacional		
Reacción Adversa	Placebo (%) N=1111	MONTACLAR (%) N=1529
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	1.7	1.4

Otras reacciones adversas no comunes (≥ 0.1 y $< 1\%$) reportadas para MONTACLAR durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica (SAR) fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza sinusal, tos, epistaxis, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómitos, mareos, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos ellos han reportado incidencias similares a las del placebo.

El perfil de seguridad de MONTACLAR en estudios clínicos fue similar al de montelukast y loratadina individualmente. Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones controladas y que varían ampliamente, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y no puede predecir las tasas observadas en una población de pacientes más amplia en la práctica clínica.

Análisis Acumulado de la Experiencia en Estudios Clínicos de Montelukast (monoterapia)

En un análisis acumulado que empleó un método validado para evaluar las tendencias suicidas en 41 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 6 estudios en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad). Entre los 9929 pacientes que recibieron montelukast y 7780 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, hubo un paciente con ideas suicidas en el grupo que tomaba montelukast. No hubo suicidios completados, intentos de suicidio o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en ninguno de los grupos de tratamiento.

En otro análisis acumulado de 46 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 11 estudios en pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad) evaluando las reacciones adversas relacionadas con el comportamiento (BRAEs). Entre los 11,673 pacientes que recibieron montelukast y 8827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos una BRAE fue de 2.73% en pacientes que recibieron montelukast y 2.27% en pacientes que recibieron placebo; la relación de posibilidades fue 1.12 (IC 95% [0.93; 1.36]).

Los estudios clínicos incluidos en este análisis combinado no fueron diseñados específicamente para examinar las tendencias suicidas o BRAEs.

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de montelukast y loratadina. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal por la exposición a MONTACLAR.

Montelukast (monoterapia):

Infecciones e infestaciones: infección de vías respiratorias altas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: tendencia aumentada al sangrado, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, muy raramente infiltración eosinófila hepática

Trastornos psiquiátricos: agitación incluyendo comportamiento agresivo y hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, deterioro de la memoria, hiperactividad motora (incluyendo irritabilidad, inquietud y temor), sonambulismo, pensamientos y comportamiento suicida (tendencias suicidas)

Trastornos del sistema nervioso: mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, muy rara vez convulsiones

Trastornos cardiacos: palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: epistaxis, eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, vómito.

Trastornos hepato biliares: aumento de ALT y AST, muy rara vez hepatitis (incluyendo lesión hepática de patrón mixto, cloestático, y hepatocelular).

Trastornos del tejido subcutáneo y piel: angioedema, moretones, eritema multiforme, eritema nudoso, prurito, salpullido, urticaria.

Trastornos del tejido osteomuscular y conectivo: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares

Trastornos renales y urinarios: enuresis en niños

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia/fatiga, edema piroxia.

Loratadina (monoterapia):

Trastornos del sistema inmune: anafilaxia (incluyendo angioedema)

Trastornos del sistema nervioso: mareo, convulsión

Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con MONTACLAR. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen las de sus componentes por separado.

Interacciones del Montelukast

El montelukast, administrado en una dosis de 10 mg una vez al día hasta el equilibrio dinámico farmacocinético, no causó cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de una dosis única intravenosa de teofilina (predominantemente un sustrato del citocromo P450 1A2) y no modificó el perfil farmacocinético de la warfarina (predominantemente un sustrato del CYP2C9, 3A4 y 1A2) sobre el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). No hubo cambio en el perfil farmacocinético o en la excreción urinaria de digoxina inmunoreactiva, o el perfil de concentración plasmática de la terfenadina (un sustrato de CYP3A4) o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.

El montelukast en dosis de ≥ 100 mg de dosis diaria, dosificado para un estado estacionario farmacocinético, no cambió significativamente las concentraciones plasmáticas de ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral que contenía 1mg noretrindona /35 mcg de etinilestradiol o causó algún cambio clínicamente significativo en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona seguido de la administración de prednisona oral o prednisolona intravenosa.

El fenobarbital, el cual induce metabolismo hepático, disminuyó el ABC de montelukast aproximadamente 40% seguido a la dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de montelukast. Es razonable emplear el monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P450, tales como el fenobarbital o la rifampicina, con montelukast.

Basado en los resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6. El montelukast es un inhibidor de CYP2C8 *in vitro*. Sin embargo, los datos de un estudio de interacciones medicamentosas con montelukast y rosiglitazona (una sustancia de prueba representativa de los fármacos principalmente metabolizados por el CYP2C8) demostraron que montelukast no inhibe el CYP2C8 *in vivo*.

Por consiguiente, no se prevé que el montelukast altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por esta enzima (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, 2C9, y 3A4. Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas implicando montelukast y gemfibrozil (un inhibidor tanto de CYP 2C8 como de 2C9) demostró que el gemfibrozil aumentó la exposición sistémica de montelukast en 4.4 veces. La coadministración del Itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, con gemfibrozil y montelukast no aumentó más la exposición sistémica del montelukast. El efecto de gemfibrozil sobre la exposición sistémica de montelukast no se consideró ser clínicamente significativa basado en los datos de seguridad clínica con dosis mayores de 10 mg de la dosis aprobada en adultos (por ejemplo, 200 mg/día para pacientes adultos por 22 semanas, y hasta 900 mg/día para pacientes por aproximadamente una semana) donde las experiencias adversas clínicamente importantes no se observaron. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis de montelukast con la coadministración con gemfibrozil. Basado en los datos *in vitro*, las interacciones medicamentosas clínicamente importantes con otros inhibidores conocidos del CYP2X8 (por ejemplo, trimetoprima) no son esperadas. Además, la co-administración de montelukast con solo Itraconazol resultó en un aumento no significativo en la exposición sistémica del montelukast.

Interacciones de la loratadina

La loratadina a una dosis de 10 mg una vez al día, ha sido administrada concomitantemente con dosis terapéuticas de eritromicina, cimetidina y ketoconazol en estudios clínicos controlados de farmacología en voluntarios adultos. Se observaron concentraciones plasmáticas elevadas (ABC [0-24 hr.]) de loratadina (40%, 103%, y 307%, respectivamente) y/o descarboetoxiloratadina (46%, 6%, y 73%, respectivamente), después de la coadministración de loratadina con cada uno de estos fármacos en voluntarios normales (n = 24 en cada estudio).

En estos estudios de interacción, no hubo cambios clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de la loratadina, evaluado mediante parámetros electrocardiográficos, pruebas de laboratorio clínico, signos vitales y reacciones adversas. Tampoco hubo efectos significativos sobre los intervalos QTc y no se reportaron sedación o síncope. No se observaron efectos sobre las concentraciones plasmáticas de cimetidina o ketoconazol. Las concentraciones plasmáticas (AUC [0-24 hr.]) de eritromicina disminuyeron 15% con la administración concomitante de loratadina respecto a las observadas con eritromicina sola; sin embargo, la relevancia clínica de estas diferencias se desconoce.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con la combinación de montelukast/loratadina y con placebo en la aparición de reacciones adversas de laboratorio relacionadas con el fármaco en los estudios clínicos en pacientes adultos.

INTERACCIONES DE LA PRUEBA DE LABORATORIO:

El tratamiento con MONTACLAR debe ser discontinuado aproximadamente 48 horas antes de realizar cualquier prueba cutánea, ya que los fármacos antihistamínicos pueden prevenir o disminuir las reacciones de hipersensibilidad cutánea.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS SOBRE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Se realizaron estudios de mutagénesis y fertilidad con la combinación de montelukast y loratadina. Los estudios de carcinogenicidad se condujeron con montelukast o loratadina pero no con la combinación de ambos fármacos.

Estudios de Carcinogenicidad

Montelukast: No se vieron evidencias de tumorigenicidad en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas Sprague Dawley, en dosis orales (por sonda gástrica) de hasta 200 mg/kg/día (la exposición estimada en ratas fue aproximadamente 120 veces el ABC en adultos y 75 veces el ABC en niños) o en un estudio de carcinogenicidad de 92 semanas en ratones en dosis orales hasta de 100 mg/kg/día (la exposición estimada en ratones fue aproximadamente 45 veces el ABC para adultos y 25 veces el ABC para niños, en las dosis orales diarias máximas recomendadas).

Loratadina: en un estudio de carcinogenicidad de 18 meses en ratones y un estudio de 2 años en ratas, la loratadina se administró en la dieta en dosis de hasta 40 mg/kg (ratones) y 25 mg/kg (ratas). En el estudio de carcinogenicidad en ratón, se llevaron a cabo las evaluaciones farmacocinéticas para determinar la exposición de los animales al fármaco. Los datos sobre el ABC demostraron que la exposición de ratones que recibieron 40 mg/kg de loratadina fue 3.6 veces más alta (loratadina) y 18-veces más alta (descarboetoxiloratadina) que en los humanos a los que se les dio la dosis oral diaria máxima recomendada. La exposición de las ratas que recibieron 25 mg/kg de loratadina fue 28 veces más alta (a la loratadina) y 67-veces más alta (a la descarboetoxiloratadina) que en los humanos que recibieron la máxima dosis oral diaria recomendada. A los ratones machos que recibieron 40 mg/kg tuvieron una incidencia significativamente mayor de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas combinados) que los controles concurrentes. En las ratas, se observó una incidencia significativamente mayor de tumores hepatocelulares (adenomas y carcinomas combinados) en los machos que recibieron 10 mg/kg y machos y hembras a los que se les dio 25 mg/kg. La significancia clínica de estos hallazgos durante el uso a largo plazo de la loratadina se desconoce.

Estudios de mutagenicidad

MONTACLAR: En estudios de toxicología genética, incluyendo un ensayo de mutagenicidad bacteriana, un estudio de aberraciones cromosómicas en ovario de hámster chino, y un estudio de micronúcleos de médula ósea en ratón, no hubo evidencia de potencial mutagénico ni clastogénico para la combinación de montelukast y loratadina.

Reproducción

MONTACLAR: Se han realizado estudios sobre la reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 18/18 mg/kg y 90/90 mg/kg (montelukast/loratadina) o 15 y 146 veces la dosis humana, respectivamente y no han mostrado evidencia alguna de las alteraciones de la fertilidad ni daño fetal debido a MONTACLAR.

Estudios de Fertilidad

MONTACLAR: Los efectos sobre la fertilidad en ratas macho con el producto de combinación se observaron en aproximadamente 23 veces la dosis diaria humana máxima recomendada con base en un ABC de loratadina. Esto es consistente con los hallazgos preclínicos previos en ratas macho con monoterapia de loratadina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho hasta con 158 veces de la dosis diaria humana máxima recomendada sobre una base de ABC con monoterapia montelukast. Con base en la amplia experiencia con montelukast y loratadina, tanto clínica como posterior a la comercialización, lo anterior no tiene relevancia clínica para los humanos.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral.

General

MONTACLAR no debe usarse de manera concomitante con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, montelukast y loratadina.

Adultos

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: La dosis recomendada de MONTACLAR es una tableta (montelukast 10 mg/loratadina 10 mg) una vez al día. El tiempo de administración puede ser individualizado en los pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente. Los pacientes con rinitis alérgica deben tomar solo una tableta diaria por la noche.

Recomendaciones Generales para los Pacientes con Rinitis Alérgica y Asma

El efecto terapéutico de MONTACLAR sobre los parámetros de control del asma aparece en el transcurso de un día. A los pacientes se les debe recomendar continuar tomando MONTACLAR mientras su asma esté controlada, así como también durante los periodos de empeoramiento del asma.

Tratamiento con MONTACLAR en Relación con Otros Tratamientos para Asma

MONTACLAR puede ser adicionado al régimen de tratamiento existente del paciente.

Reducción en la Terapia Concomitante:

Tratamiento con Broncodilatador: MONTACLAR puede adicionarse al régimen de tratamiento del paciente que no está adecuadamente controlado con un broncodilatador solo. Cuando la respuesta clínica es evidente (habitualmente después de la primera dosis), Puede reducirse el tratamiento broncodilatador del paciente conforme este lo tolere.

Corticoesteroides Inhalados: El tratamiento con MONTACLAR proporciona un beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticoesteroides inhalados. Se puede hacer una reducción en la dosis del corticoesteroide, según se tolere. La dosis debe ser reducida gradualmente bajo supervisión médica. En algunos pacientes, la dosis de los corticoesteroides inhalados puede disminuirse completamente. MONTACLAR no debe substituirse abruptamente por corticoesteroides inhalados.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

MONTACLAR: En el caso de sobredosis, las medidas generales sintomáticas y de apoyo deben instituirse rápidamente y mantenerse por tanto tiempo como sea necesario.

Montelukast: No se tiene disponible información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con montelukast. En estudios de asma crónica, montelukast ha sido administrado en dosis de hasta 200mg/día a pacientes adultos por 22 semanas y, en estudios de corto plazo, hasta 900 mg/día a pacientes por aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes.

Ha habido reportes de sobredosis severa en la experiencia post-comercialización y en estudios clínicos con montelukast. Estos incluyen reportes en adultos y en niños con una dosis tan alta como 1000 mg. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en pacientes adultos y pediátricos. No hubo experiencias adversas en la mayoría de los reportes de sobredosis. Las reacciones adversas más comunes fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómito e hiperactividad psicomotora. No se sabe si el montelukast es removido por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

Loratadina: En adultos, se han reportado somnolencia, taquicardia y cefalea con sobredosis de loratadina mayores de 10 mg con la formulación de tableta (40-180 mg). Signos extra piramidales y palpitaciones han sido reportados en niños con sobredosis de más de 10 mg de loratadina. La loratadina no se elimina por hemodiálisis. No se sabe si la loratadina es eliminada por diálisis peritoneal.

Medidas generales sintomáticas y de soporte se deben instituir y mantener el tiempo que sean necesarias.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 15 y 30 tabletas con 10 mg de montelukast/10 mg de loratadina.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura por debajo de 25°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 15 años.

No utilizar durante el embarazo ni en la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

SCHERING-PLOUGH, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, D.F. México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 370M2014 SSA IV