

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 1	Producto N° MF654	Versión : 1

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL  
 EXCELENTE CALIDAD DE CALIDAD EN  
 EL ENVASE DE PRODUCTO AL PUBLICO.

### 1.- Denominación:

**Nombre : ASVENTOL**

**Principio Activo : Montelukast Sódico**

**Forma Farmacéutica : • comprimidos recubiertos**

### 2.- Presentación:

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA  
 Departamento de Control Nacional  
 Registro N° F-4450/01

- **Asventol 10 mg comprimidos recubiertos:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Montelukast (como sal sódica) 10,00 mg

Excipientes c.s

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA  
 Departamento de Control Nacional

### 3.- Fórmulas:

**Fórmula Global : C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>CINNaO<sub>3</sub>S**

**P.M. : 608.18**

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 2	Producto N° MF651	Versión : 1

4.- **Categoría** : Antiasmático. Antagonista selectivo de leucotrienos.

5.- **Indicaciones:**

Asventol está indicado en la profilaxis y tratamiento del asma bronquial crónico en adultos y niños mayores de 6 años.

6.- **Posología:**

**Niños de 6 a 14 años:**

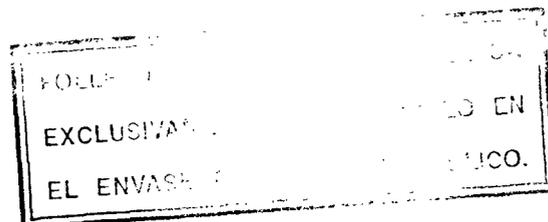
1 comprimido masticable de 5 mg al día al acostarse. No se requiere ajuste de dosis en este grupo de edad. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 6 años.

**Adultos y niños mayores de 15 años:** 1 comprimido recubierto de 10 mg al día al acostarse.

Asventol puede tomarse con o sin alimentos. A los pacientes debe recomendarse que sigan la toma mientras su asma esté controlada, así como durante los períodos de agravamiento del asma. No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos, insuficientes renales o hepáticos leve o moderado.

Puede agregarse al régimen existente de tratamiento del asma. Cuando una respuesta clínica es evidente, puede reducirse la terapia broncodilatadora o corticoesteroidal, según sea tolerado.

Asventol no debe sustituirse bruscamente por corticoesteroides inhalados.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 3	Producto N° MF654	Versión : 1

## 7.- Farmacología:

### **Mecanismo de Acción:**

Los cisteinil leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y son liberados por diferentes células incluyendo células mástil y eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT) de las vías aéreas humanas. La ocupación de los receptores Cisteinil leucotrienos y leucotrienos correlaciona con la patofisiología del asma, incluyendo edema de la vía aérea, contracción del músculo liso y actividad celular alterada asociada con el proceso inflamatorio, los que contribuyen a los signos y síntomas del asma.

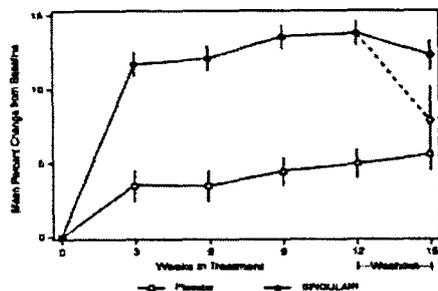
Montelukast es una droga que se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub> (de preferencia a otros receptores farmacológicamente importantes de las vías aéreas, tales como, prostanoïdes, colinérgicos, o receptores beta). Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de LTD<sub>4</sub> en el receptor CysLT<sub>1</sub> sin actividad agonista.

### **Antecedentes clínicos:**

Los estudios de eficacia clínica de montelukast en adultos y niños mayores de 15 años demostraron que montelukast no tiene beneficio clínico adicional en dosis mayores de 10 mg al día. La eficacia de montelukast en adolescentes mayores de 15 años y adultos para el tratamiento del asma, fue demostrada en dos estudios clínicos randomizados doble ciego controlados con placebo y de 12 semanas de duración en 1576 pacientes. Los pacientes tratados sufrían de asma leve a moderada, eran no fumadores y requerían aproximadamente 5 puffs de beta agonista inhalado por día, según necesidad. Los pacientes tenían un FEV<sub>1</sub> promedio de 66 %. Los resultados de estos estudios se muestran en la figura 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
EXCLUSIVO PARA USO MÉDICO  
EL ENVASE DEBE SER  
MANTENIDO EN SU EMPAQUE ORIGINAL

**Figura 1.- Cambio porcentual medio desde la línea Base**



El efecto de montelukast en los puntos finales primarios y secundarios se muestran en la Tabla 1 como análisis combinado del US and Multinational trials.

**TABLE 1**

Effect of Montelukast on Primary and Secondary Endpoints in Placebo-controlled Trials (Combined Analyses - U.S. and Multinational Trials) \*  $p < 0.001$ , compared with placebo

Endpoint	Montelukast		Placebo	
	Baseline	Mean Change from Baseline	Baseline	Mean Change from Baseline
Daytime Asthma Symptoms (0 to 6 scale)	2.43	-0.45*	2.45	-0.22
$\beta$ -agonist (puffs per day)	5.38	-1.56*	5.55	-0.41
AM PEF (L/min)	361.3	24.5*	364.9	3.3
PM PEF (L/min)	385.2	17.9*	389.3	2.0
Nocturnal Awakenings (#/week)	5.37	-1.84*	5.44	-0.79

FOLLETO  
 EXCLUSIVO  
 EL ENVASE

ÚNICA  
 EN  
 CHILE.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 5	Producto N° MF654	Versión : 1

En adultos Montelukast redujo el uso según necesidad de beta agonistas en un 26.1% desde la línea base comparado con un 4.6% del placebo. En los pacientes con despertares nocturnos de al menos 2 noches por semana, montelukast redujo los despertares en un 34 % de la línea base, comparado con un 15% para el placebo. Montelukast, comparado con placebo, mejoró significativamente otros parámetros del asma, ver tabla 2.

TABLE 2  
Effect of Montelukast on Asthma-Related Outcome Measurements  
(Combined Analyses - U.S. and Multinational Trials)

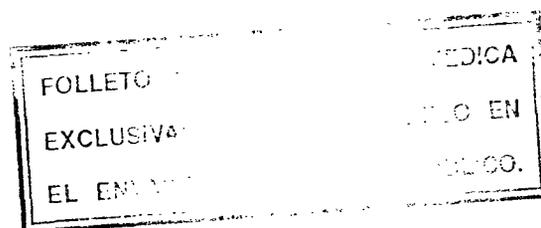
	Montelukast	Placebo
Asthma Attack* (% of patients)	11.6†	18.4
Oral Corticosteroid Rescue (% of patients)	10.7†	17.5
Discontinuation Due to Asthma (% of patients)	1.4‡	4.0
Asthma Exacerbations **(% of days)	12.8†	20.5
Asthma Control Days*** (% of days)	38.5†	27.2
Physicians' Global Evaluation (score)§	1.77†	2.43
Patients' Global Evaluation (score)§§	1.60†	2.15
† p<0.001, compared with placebo		
‡ p<0.01, compared with placebo		

\* Asthma Attack defined as utilization of health-care resources such as an unscheduled visit to a doctor's office, emergency room, or hospital; or treatment with oral, intravenous, or intramuscular corticosteroid.

\*\* Asthma Exacerbation defined by specific clinically important decreases in PEFr, increase in  $\beta$ -agonist use, increases in day or nighttime symptoms, or the occurrence of an asthma attack.

\*\*\* An Asthma Control Day defined as a day without any of the following: nocturnal awakening, use of more than 2 puffs of  $\beta$ -agonist, or an asthma attack.

§ Physicians' evaluation of the patient's asthma, ranging from 0 to 6 ("very much better" through "very much worse," respectively).



**ASVENTOL**

Fecha: Marzo/2000

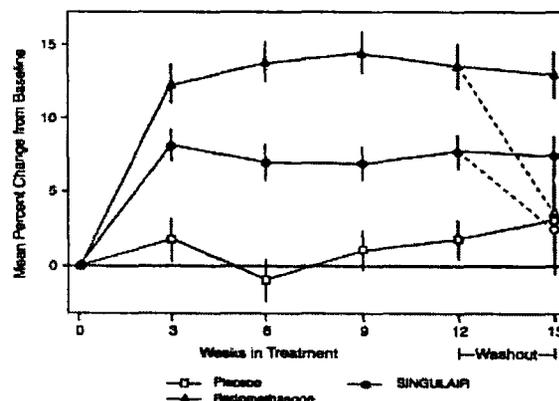
Página: 6

Producto N° MF654

Versión : 1

En otro estudio, se incluyó como control activo, una formulación de beclometasona dipropionato inhalador, dosificado a 200 mcg 2 veces al día con un espaciador. Durante el período de tratamiento de 12 semanas el porcentaje promedio de cambio respecto de la línea base del FEV1 fue de 7.49% y 13,3 % para beclometasona y montelukast, respectivamente ( $p < 0.001$ ), ver figura 2; y el cambio en los puntajes de síntomas matutinos fue -0.49 y 0.70 en una escala de 0a 6 ( $p < 0.001$ ) para montelukast y beclometasona respectivamente.

Figura 2. FEV1- Porcentaje de Cambio promedio respecto de la Línea base



FOLLETO  
EXCLUSIVA  
EL ENVASE

En cada estudio controlado por placebo en adultos, el efecto del tratamiento con montelukast, se alcanzó después de la primera dosis y se mantuvo durante todo el intervalo de dosis (24 horas). No se observaron cambios significativos en el efecto del tratamiento durante la administración continua de una vez al día, por un año. La eliminación de montelukast después de 12 semanas de administración continuada a pacientes asmáticos, no causó rebote o empeoramiento del asma.

La eficacia de montelukast en pacientes pediátricos de 6 a 14 años se demostró en un estudio clínico de 8 semanas de duración, doble ciego y controlado por placebo, con 332 pacientes que usaban agonista beta inhalado, según necesidad. Los pacientes tenían FEV1.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 7	Producto N° MF651	Versión : 1

promedio de 72% y una dosis de agonista beta inhalado de 3.4 puffs de salbutamol. Aproximadamente el 36% de los pacientes estaban con corticoides inhalados.

Comparado con placebo, el tratamiento con 5 mg de montelukast diario, resultó en una mejoría significativa en el FEV1, un decrecimiento significativo en la dosis de agonista beta inhalado.

Montelukast, 5 mg una vez al día al acostarse, disminuyó significativamente el porcentaje de exacerbaciones del asma.

Al igual que en los adultos, no se observó cambios significativos en el efecto del tratamiento durante la administración continua por hasta 6 meses.

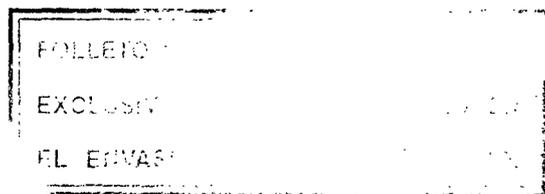
El tratamiento con montelukast a pacientes controlados con corticoides inhalados permite una reducción de la dosis promedio de corticoide de un 47 %. En pacientes no controlados con corticoides inhalados la adición de montelukast resultó en una mejoría significativa del FEV1 comparado con los pacientes que discontinuaron el corticoide o con los que continuaron con el corticoide sólo.

## 8.- Farmacocinética:

### Absorción:

Después de la administración oral, montelukast es rápidamente absorbido. Después de la administración de 10 mg de montelukast a adultos en ayuno, la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 a 4 horas. La biodisponibilidad oral es de un 64 %. La biodisponibilidad oral no es afectada por la alimentación estandar de la mañana.

Para los comprimidos masticables de 5 mg, la biodisponibilidad oral en ayuno es de un 73% versus el 63% cuando se administra con un desayuno estandar.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 8	Producto N° MF654	Versión : 1

**Distribución:**

Unión a Proteínas: >99%

Volumen de distribución (steady state): 8 a 11 litros

**Metabolismo:**

Montelukast es ampliamente metabolizado por el hígado.

**Eliminación:**

Clearance plasmático: 45ml/min

Recuperación fecal: 86% en 5 días, indicando excreción casi exclusivamente biliar

Recuperación urinaria: <0,2%

Vida media: 2.7 a 5.5 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y con evidencia clínica de cirrosis han evidenciado disminución del metabolismo de montelukast resultando en un área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) un 41 % mayor después de una dosis única de 10 mg de montelukast. La vida media de eliminación se prolonga levemente respecto de los sujetos sanos ( $T_{1/2}=7.4$  horas). No se requiere ajuste de dosis en pacientes de insuficiencia hepática leve a moderada.

**9.- Información para su prescripción:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la droga o a alguno de los excipientes

**Precauciones:**

Asventol no puede ser empleado en la reversión del broncoespasmo en el ataque de asma agudo, incluyendo status asmáticos. Los pacientes deben ser prevenidos de tener disponible medicamentos de rescate. La administración de Asventol puede mantenerse durante las exacerbaciones agudas de asma.

FOLLETO
EXCLUSIVO
EL EMPLEO

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 9	Producto Nº MF654	Versión : 1

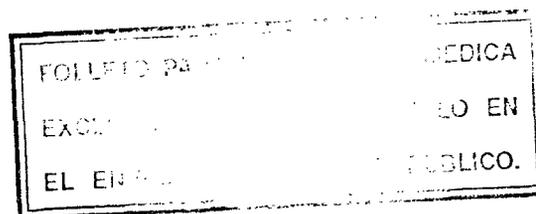
La dosis de corticoide inhalado puede ser disminuida gradualmente y bajo supervisión médica.

Asventol no debe ser abruptamente sustituido por corticoide inhalado.

Asventol no debe ser administrado como monoterapia para el tratamiento y manejo del broncoespasmo inducido por ejercicio. Los pacientes que sufren exacerbaciones de asma después del ejercicio deben continuar el uso de su régimen usual de beta-agonistas inhalados como profilaxis y tener para rescate un beta-agonista inhalado de corta acción.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando su consumo y el de antiinflamatorios no esteroidales mientras están en tratamiento con Asventol. Aunque Asventol es efectivo para mejorar la función de la vía aérea en asmáticos con sensibilidad reconocida a la aspirina, no se ha demostrado que bloquee la respuesta broncoconstrictora a la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroidales.

La reducción de la dosis de corticoide sistémico en pacientes que reciben otros antagonistas de leucotrieno ha sido seguida en casos raros de eosinofilia, rash vasculítico, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía algunas veces presente como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica. Aunque no se ha demostrado una relación causal con los antagonistas de receptores de leucotrienos y el fenómeno no se ha observado en los estudios clínicos con montelukast, se recomienda precaución y monitoreo clínico cuando se considere la reducción de corticoide sistémico, en paciente bajo tratamiento con Asventol.



**ASVENTOL**

Fecha: Marzo/2000

Página: 10

Producto N° MF651

Versión : 1

Se debe informar al paciente no discontinuar Asventol aunque estén asintomáticos, así como durante períodos de empeoramiento del asma y contactar al médico si el asma no está adecuadamente controlada.

No administrar durante el embarazo y la lactancia a no ser que existan claros beneficios.

Montelukast no ha sido evaluado en pacientes con daño severo de la función hepática.

**Interacciones:**

Montelukast, en dosis terapéuticas, no interfiere con la farmacocinética de las siguientes drogas: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales,\* terfenadina, digoxina y warfarina. ~~Tampoco se ha observado interacción entre montelukast y hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, antiinflamatorios, benzodiazepinas y descongestionantes.~~

\*(Noretindrona 1 mg / Etinilestradiol 35 mcg)

Fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, disminuye el área bajo la curva de concentración plasmática de montelukast en aproximadamente un 40 % después de una dosis de 10 mg. No se recomienda ajuste de dosis. Es razonable monitorear clínicamente al paciente cuando se co-administran inductores potentes del citocromo P450, tales como fenobarbital o rifampicina.

FOLLETO  
EXCIP  
CL. E

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA MARKETING	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
<b>ASVENTOL</b>			
Fecha: Marzo/2000	Página: 12	Producto N° MF654	Versión : 1

**Información Toxicológica:**

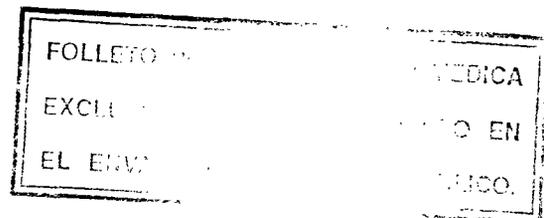
Dosis únicas de hasta 5000 mg/kg de montelukast a ratones y ratas no produjo muerte alguna.

Estas dosis equivalen respectivamente, a 2000 veces la dosis diaria oral máxima recomendada a adultos y 2400 veces la infantil en una base mg/m<sup>2</sup> y a 4100 veces la dosis diaria máxima en recomendada en adultos y 4800 veces la infantil.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosis con Asventol. En estudios crónicos montelukast ha sido administrado en dosis hasta 200 mg/día por 22 semanas y en estudios de corta duración hasta 900 mg/día por 1 semana, sin experiencias adversas importantes. En el evento de sobredosis es razonable emplear las medidas de soporte usuales como por ejemplo: remoción del material no absorbido desde el tracto gastrointestinal, monitoreo clínico e institución de terapia de apoyo, si se requiere.

**12.- Bibliografía:**

- Micromedex Inc., Vol 99.



**ASVENTOL**

Fecha: Marzo/2000

Página: 11

Producto N° MF654

Versión : 1

Ocurrencia de experiencias adversas en $\geq 1\%$ de los pacientes con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo		
	Montelukast 10 mg/day (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
Astenia/ fatiga	1.8	1.2
fiebre	1.5	0.9
Dolor Abdominal	2.9	2.5
Trauma	1.0	0.8
Dispepsia	2.1	1.1
Gastroenteritis, infectious	1.5	0.5
Dolor dental	1.7	1.0
Mareos	1.9	1.4
Cefalea	18.4	18.1
Congestión nasal	1.6	1.3
Tos	2.7	2.4
Influenza	4.2	3.9
Rash	1.6	1.2
Aumento ALT	2.1	2.0
Aumento AST	1.6	1.2
Pyuria	1.0	0.9

En pacientes pediátricos de 6 a 14 años, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en los adultos a excepción de los siguientes efectos adversos, que ocurrieron con una frecuencia mayor o igual al 2% y mayor que con placebo: diarrea, laringitis, faringitis, náusea, otitis, sinusitis e infección viral.

FOLLETO INCLUIDO EN EL ENVASE  
EXCLUIDO EN EL ENVASE  
EL ENVASE CONTIENE EL FOLLETO