

SINGULAIR® 4 mg GRANULADO

(Montelukast)

SINGULAIR® 4 mg TABLETAS MASTICABLES

(Montelukast)

SINGULAIR® 5 mg TABLETAS MASTICABLES

(Montelukast)

SINGULAIR® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

(Montelukast)

I. CLASE TERAPÉUTICA

SINGULAIR (montelukast como la sal sódica) es un antagonista selectivo activo por vía oral del receptor de leucotrieno que inhibe específicamente al receptor cisteinil leucotrieno CysLT₁.

II. INDICACIONES

SINGULAIR está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma, también para el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico y para la prevención de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

SINGULAIR está indicado, para el alivio de los síntomas diurnos y nocturnos de la rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores).

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

SINGULAIR debe tomarse una vez al día. Para el asma, la dosificación debe tomarse por la noche. Para la rinitis alérgica estacional, el tiempo de la administración puede ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Los pacientes que tienen tanto asma como rinitis alérgica estacional deben tomar solamente una tableta diaria en la noche.

Adultos de 15 años de edad y más con asma y/o rinitis alérgica estacional

La dosificación para los adultos de 15 años de edad y más, es una tableta recubierta de 10 mg diariamente, a la hora de acostarse.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma y/o rinitis alérgica estacional

La dosificación para los pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad es una tableta masticable de 5 mg diariamente a la hora de acostarse.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma y/o rinitis alérgica estacional

La dosificación para los pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad es una tableta masticable de 4 mg o un sobre de granulado de 4 mg diariamente a la hora de acostarse.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma

La dosificación para los pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad es un sobre de granulado de 4 mg diariamente.

Administración del granulado:

SINGULAIR granulado puede ser administrado directamente en la boca, mezclado con una cucharada de comida suave, fría o a temperatura ambiente (por ejemplo, compota de manzana) o disuelto en 1 cucharada (5 mL) de leche materna o leche de fórmula fría o a temperatura ambiente. El sobre no debe ser abierto hasta que esté listo para usarse. Después de abrir el sobre, la dosis completa de SINGULAIR granulado debe ser administrada inmediatamente (en 15 minutos). Si se ha

mezclado con alimentos o disuelto en leche materna o leche de fórmula, SINGULAIR granulado no debe guardarse para uso futuro. SINGULAIR granulado no está hecho para ser administrado disuelto en algún líquido diferente a leche materna o de fórmula. Sin embargo, se pueden tomar líquidos después de la administración.

Recomendaciones generales

El efecto terapéutico de SINGULAIR en los parámetros del control de asma ocurre en el transcurso de un día. SINGULAIR tabletas recubiertas, tabletas masticables y granulado se puede tomar con o sin alimentos. Se les debe recomendar a los pacientes que sigan tomando SINGULAIR mientras su asma está controlada, de la misma manera que durante los períodos de empeoramiento del asma.

Ningún ajuste de dosificación es necesario para los pacientes pediátricos, para los pacientes de edad avanzada, para pacientes con insuficiencia renal o deficiencia hepática leve a moderada, o para pacientes de cualquier sexo.

Terapia con SINGULAIR en relación con otros tratamientos para el asma

Se puede añadir SINGULAIR al régimen de tratamiento ya existente de un paciente.

Reducción de la terapia concomitante:

Tratamientos broncodilatadores: SINGULAIR puede agregarse al régimen de tratamiento de los pacientes que no se controlan adecuadamente con el broncodilatador solo. Cuando una respuesta clínica es evidente (usualmente después de la primera dosis), la terapia broncodilatadora del paciente puede reducirse según sea tolerado.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con SINGULAIR les proporciona beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalados. Una reducción de la dosis del corticosteroides puede hacerse según sea tolerado. La dosis debe reducirse gradualmente bajo supervisión médica. En algunos pacientes, la dosis de los corticosteroides inhalados puede disminuirse hasta suspenderse completamente. SINGULAIR no debe sustituirse bruscamente por corticosteroides inhalados.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática severa

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Este producto no es efectivo en la crisis asmática.

La eficacia de SINGULAIR para el tratamiento de los ataques agudos de asma no ha sido establecida. En consecuencia, SINGULAIR no debe emplearse para tratar los ataques agudos de asma. A los pacientes se les debe recomendar tener disponible medicamentos de rescate apropiados.

Mientras la dosis concomitante de corticosteroides inhalados puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, SINGULAIR no debe sustituirse abruptamente por los corticosteroides inhalados u orales.

Se han reportado eventos Neuropsiquiátricos en pacientes recibiendo SINGULAIR (ver EFECTOS ADVERSOS). Debido a que otros factores pueden contribuir a estos eventos, se desconoce si estos están relacionados con SINGULAIR. El médico tratante deberá discutir estos eventos adversos con sus pacientes y/o con sus cuidadores. Los pacientes y/o cuidadores deberán ser instruidos para que notifiquen a su médico tratante si estos cambios ocurren.

La reducción en la dosis sistémica de corticosteroides en pacientes que están recibiendo agentes antiasmáticos, incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos ha sido seguida en raros casos por la ocurrencia de uno o más de los siguientes: eosinofilia, erupción cutánea por vasculitis, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía algunas veces diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica. Aunque no ha sido establecida una relación causal con el antagonismo del receptor de leucotrienos, precaución y

vigilancia clínica apropiada son recomendados cuando se considera una reducción sistémica de corticosteroides en pacientes recibiendo SINGULAIR.

Pacientes a los que se les administra fenobarbital.

VI. EMBARAZO

SINGULAIR no se ha estudiado en las mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Durante la experiencia de mercadeo mundial, defectos congénitos de las extremidades han sido raramente reportadas en los descendientes de mujeres siendo tratadas con SINGULAIR durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres estaban también tomando otros medicamentos para el asma durante su embarazo. Una relación de causalidad entre estos eventos y SINGULAIR no ha sido establecida.

VII. LACTANCIA

No se sabe si SINGULAIR se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no se administre durante el período de lactancia.

Durante el tratamiento se debe sustituir la lactancia materna por lactancia artificial.

VIII. USO PEDIÁTRICO

SINGULAIR se ha estudiado en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). La seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad no se ha estudiado. Estudios han demostrado que SINGULAIR no afecta la tasa de crecimiento de pacientes pediátricos.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos, no hay diferencias relacionadas con la edad en términos de los perfiles de eficacia o seguridad de SINGULAIR.

X. INTERACCIONES

SINGULAIR puede ser administrado con otras terapias habitualmente empleadas en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. En los estudios de interacciones medicamentosas, la dosis clínica recomendada de montelukast no ejerció efectos importantes clínicamente sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (estradiol etinil / noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (ABC) para montelukast se disminuyó en aproximadamente 40% en las personas con administración concomitante de fenobarbital. No se recomienda ajuste de la dosificación de SINGULAIR.

Estudios In vitro han demostrado que montelukast es un inhibidor de CYP 2C8. Sin embargo, datos de un estudio clínico de interacción droga-droga para montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativa de drogas primariamente metabolizadas por CYP2C8 demostró que montelukast no inhibe la CYP2C8 *in vivo*). Por lo tanto, no se anticipa que montelukast altere el metabolismo de drogas metabolizadas por esta enzima. (e.j, paclitaxel, rosiglitazona, repaglinide).

Estudios *in vitro* han mostrado que el montelukast es un sustrato del CYP 2C8, 2C9, y 3A4. Los datos de un estudio de interacción clínica farmacológica que incluía montelukast y gemfibrozil (como inhibidor de ambos, CYP 2C8 y 2C9) demostró que el gemfibrozil aumentó la exposición sistémica del montelukast en 4.4 veces. La administración concomitante de itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP 3A4, con gemfibrozil y montelukast no aumento la exposición

sistémica del montelukast. El efecto del gemfibrozil en la exposición sistémica del montelukast no se considera clínicamente significativa según los datos de seguridad clínica con dosis mayores de la dosis de 10 mg aprobada en adultos (p.ej., 200 mg/día para pacientes adultos durante 22 semanas, y hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana) donde no fueron observadas reacciones adversas con importancia clínica. Por tanto, no se requiere ajuste de la dosis de montelukast tras coadministración con gemfibrozil. Según los datos in vitro, no se prevén interacciones de importancia clínica con otros inhibidores del CYP 2C8 (p.ej., trimetropim). Adicionalmente, la coadministración de montelukast con itraconazol solo, resultó en un aumento no significativo en la exposición sistémica a montelukast.

XI. EFECTOS ADVERSOS

En general, SINGULAIR ha sido bien tolerado. Los efectos adversos, que fueron usualmente leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de efectos adversos notificados con SINGULAIR fue similar al placebo.

Adultos de 15 años de edad y mayores con asma

SINGULAIR se ha evaluado en aproximadamente 2600 pacientes adultos de 15 años de edad y más en estudios clínicos. En dos estudios clínicos, diseñados en forma similar, de 12 semanas, controlados por placebo, las únicas experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron dolor abdominal y cefalea. Las incidencias de estos sucesos no fueron diferentes significativamente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 544 pacientes fueron tratados con SINGULAIR durante por lo menos 6 meses, 253 durante un año y 21 durante 2 años en los estudios clínicos. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma

SINGULAIR se ha evaluado en aproximadamente 475 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es generalmente similar al perfil de seguridad en adultos y al placebo.

En un estudio clínico controlado con placebo de 8 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue cefalea. La incidencia de cefalea no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento.

En estudios que evaluaron la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en esos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para SINGULAIR.

Acumulativamente, 263 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad fueron tratados con SINGULAIR durante por lo menos 3 meses y 164 durante 6 meses o más. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma

SINGULAIR se ha evaluado en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 12 semanas, la única experiencia adversa reportada como relacionada al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fue sed. La incidencia de sed no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con SINGULAIR durante por lo menos 3 meses, 230 fueron tratados por 6 meses o más y 63 durante 12 meses o más. No cambió el perfil de experiencias adversas con el tratamiento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma

SINGULAIR se ha evaluado en 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas, las experiencias adversas reportadas como relacionadas al medicamento en $>1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron diarrea,

hipercinesia, asma, dermatitis eccematosa y erupción. Las incidencias de estas experiencias adversas no fueron significativamente diferentes en los dos grupos de tratamiento.

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

SINGULAIR se ha evaluado en 2199 pacientes adultos de 15 años de edad y mayores para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en estudios clínicos. SINGULAIR administrado una vez al día por la mañana o en la noche es generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios clínicos controlados con placebo, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico de 4 semanas, controlado con placebo, el perfil de seguridad fue consistente con aquel observado en los estudios de 2 semanas. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

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

SINGULAIR ha sido evaluado en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en un estudio clínico de 2 semanas controlado con placebo. SINGULAIR, administrado una vez al día por la noche fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, no se observaron experiencias adversas reportadas como relacionadas con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR ni en mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo.

Análisis agrupado de la experiencia de estudios clínicos

Un análisis agrupado de 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) fue desarrollado empleando una método de evaluación validado de tendencias suicidas. En 9.929 pacientes que recibieron SINGULAIR y 7.780 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, hubo un paciente con ideas suicidas en el grupo tomando SINGULAIR. No hubo suicidios consumados, intentos de suicidios o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en alguno de los grupos de tratamiento.

En otro análisis agrupado 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) se evaluaron las experiencias adversas relacionadas al comportamiento (BRAEs por sus siglas en inglés). En 11.673 pacientes que recibieron SINGULAIR y 8.827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos 1 BRAE fue de 2.73% en pacientes recibiendo SINGULAIR y 2.27% en pacientes recibiendo placebo; la tasa de ventaja fue de 1.12 (95% CI [0.93; 1.36]).

Los estudios clínicos incluidos en estos análisis agrupados no fueron diseñados específicamente para evaluar la tendencia de suicidio o BRAEs.

Experiencias en la fase post-comercialización

Los siguientes efectos adversos fueron reportados durante el uso en la fase post- comercialización del producto:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior.

Sangre y desórdenes del sistema linfático: incremento en la tendencia al sangrado, trombocitopenia.

Desórdenes del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, y muy raramente infiltración eosinofílica hepática.

Desórdenes Psiquiátricos: agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, sueños anormales, alucinaciones, insomnio, deterioro de la memoria, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud y temblores), sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia suicida), tic.

Desórdenes de sistema nervioso: mareos, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones.

Desórdenes Cardíacos: palpitaciones.

Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, eosinofilia pulmonar.

Desórdenes Gastrointestinales: náusea, vómitos, dispepsia, diarrea.

Desórdenes Hepatobiliares: aumento de ALT y AST y, muy raramente hepatitis (incluyendo colestasis, hepatocelular y daño hepático de patrón mixto).

Piel y desórdenes del tejido conjuntivo: angioedema, contusiones, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, rash, urticaria.

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios: la enuresis en niños.

Desórdenes Generales y del sitio de administración: astenia/fatiga, edema, pirexia.

XII. SOBREDOSIS

No hay información específica disponible acerca del tratamiento de sobredosis con SINGULAIR. En los estudios de asma crónica, SINGULAIR ha sido administrado en dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y en los estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día a pacientes por aproximadamente una semana sin experiencias adversas importantes clínicamente.

Ha habido reportes de sobredosis aguda en la fase post-comercialización y en estudios clínicos con SINGULAIR. Estos incluyen reportes en adultos y niños con una dosis de hasta 1000 mg. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en adultos y en pacientes pediátricos. No hubo experiencias adversas en la mayor parte de los reportes de sobredosis. Las experiencias adversas de más frecuente ocurrencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de SINGULAIR, incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vomito e hiperactividad psicomotora.

No se sabe si montelukast puede ser eliminado por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

XIII. INFORMACIÓN LOCAL

Singulair 4mg Granulado E.F. 33.674/11

Singulair 4mg Tabletas Masticables E.F. 31.520/10

Singulair 5mg Tabletas Masticables E.F.30.019/09

Singulair 10mg Tabletas Recubiertas E.F. 30.018/10



RIF. J-30623432-2