

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

**SINGULAIR®**

**MONTELUKAST**

10 mg - Comprimidos recubiertos

4 mg y 5 mg - Comprimidos masticables

4 mg - Granulado

Vía de administración oral

VENTA BAJO RECETA

### **ADVERTENCIA: EVENTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS GRAVES**

Se han notificado eventos neuropsiquiátricos graves (NP) con el uso de SINGULAIR. Los tipos de los eventos informados fueron muy variables e incluyeron, pero no estuvieron limitados a, agitación, agresión, depresión, trastornos del sueño, pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio). Los mecanismos subyacentes a los eventos NP asociados al uso de SINGULAIR actualmente no se comprenden bien [consulte Advertencias y precauciones (Eventos neuropsiquiátricos)].

Debido al riesgo de eventos NP, los beneficios de SINGULAIR pueden no sopesar los riesgos en algunos pacientes, particularmente cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y ser tratados adecuadamente con terapias alternativas. Reserve el uso de SINGULAIR para pacientes con rinitis alérgica que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a terapias alternativas [consulte Indicaciones (Rinitis alérgica)]. En pacientes con asma o broncoconstricción inducida por el ejercicio, considere los beneficios y riesgos antes de prescribir SINGULAIR.

Discuta los beneficios y riesgos de SINGULAIR con los pacientes y cuidadores al recetar SINGULAIR. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén alertas ante cambios en el comportamiento o nuevos síntomas NP al tomar SINGULAIR. Si se observan cambios en el comportamiento, o si ocurren nuevos síntomas NP o pensamientos y/o comportamientos suicidas, aconseje a los pacientes que discontinúen SINGULAIR y contacten a un médico inmediatamente [consulte Advertencias y precauciones (Eventos neuropsiquiátricos)].

### **FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de **SINGULAIR 10 mg** contiene: **Montelukast (como sal sódica) 10,00 mg.**

Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 5,73 mg; Celulosa microcristalina 89,30 mg; Lactosa monohidratada 89,30 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,73 mg; Dióxido de titanio 1,50 mg; Óxido férrico rojo 0,004 mg; Óxido férrico amarillo 0,036 mg; Cera carnauba 0,006 mg.

Cada comprimido masticable de **SINGULAIR 4 mg** contiene: **Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg.**

Excipientes: Manitol 161,08 mg; Celulosa microcristalina 52,80 mg; Hidroxipropilcelulosa 7,20 mg; Óxido férrico rojo 0,36 mg; Croscarmelosa sódica 7,20 mg; Sabor cereza 3,60 mg; Aspartamo 1,20 mg; Estearato de magnesio 2,40 mg.

Cada comprimido masticable de **SINGULAIR 5 mg** contiene: **Montelukast (como sal sódica) 5,00 mg.**

Excipientes: Manitol 201,35 mg; Celulosa microcristalina 66,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 9,00 mg; Óxido férrico

rojo 0,45 mg; Croscarmelosa sódica 9,00 mg; Sabor cereza 4,50 mg; Aspartamo 1,50 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Cada sobre de **SINGULAIR 4 mg granulado** contiene: **Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg**. Excipientes: Manitol 484,20 mg; Hidroxipropilcelulosa LF 10,40 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

SINGULAIR (montelukast), es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, activo por vía oral, que inhibe específicamente los receptores de cisteinil leucotrieno (CysLT<sub>1</sub>).

Código ATC: R03DC – Antagonista de receptores de leucotrienos.

## **INDICACIONES**

### **Asma**

SINGULAIR está indicado para la profilaxis y tratamiento crónico del asma en adultos y pacientes pediátricos de 12 meses de edad y mayores.

### **Broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE)**

SINGULAIR está indicado para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) en pacientes de 6 años de edad y mayores.

### **Rinitis Alérgica**

SINGULAIR está indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes de 2 años de edad y mayores y rinitis alérgica perenne en pacientes de 6 meses de edad y mayores. Debido a que los beneficios de SINGULAIR pueden no superar el riesgo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con rinitis alérgica [ver Advertencias y precauciones (Eventos neuropsiquiátricos)], reserve el uso para pacientes que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a las terapias alternativas.

### **Limitaciones de uso**

SINGULAIR no está indicado para el tratamiento de un ataque agudo de asma.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Mecanismo de acción**

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y son liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT<sub>1</sub>) 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 madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos

incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y actividad celular alterada asociada con el proceso inflamatorio. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos durante las reacciones de la fase temprana y tardía, y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica.

El montelukast es un potente compuesto oralmente activo que se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT1 (preferentemente a otros receptores de las vías respiratorias farmacológicamente importantes, tales como el receptor prostanoide, colinérgico o  $\beta$ -adrenérgico). Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de LTD<sub>4</sub>, en el receptor CysLT1 sin ninguna actividad agonista.

## **FARMACODINAMIA**

El montelukast causa una inhibición potente de los receptores de leucotrienos de cisteinilo de las vías respiratorias como se demuestra por la capacidad de inhibir la broncoconstricción debida a LTD<sub>4</sub> inhalado en asmáticos. Las dosis tan bajas como 5 mg causan bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD<sub>4</sub>. En un estudio cruzado controlado con placebo (n = 12), SINGULAIR inhibió la broncoconstricción de fase temprana y tardía debido a la provocación de antígenos en un 75% y 57%, respectivamente.

El efecto de SINGULAIR sobre los eosinófilos en la sangre periférica se examinó en ensayos clínicos. En pacientes con asma de 2 años o más que recibieron SINGULAIR, se observó una disminución en los conteos medios de eosinófilos de sangre periférica que oscilaron entre el 9% y el 15%, en comparación con el placebo, en los períodos de doble ciego. En los pacientes con rinitis alérgica estacional de 15 años o más que recibieron SINGULAIR, se observó un aumento medio del 0,2% en los recuentos de eosinófilos en sangre periférica, en comparación con un aumento medio del 12,5% en los pacientes tratados con placebo durante los períodos de doble ciego; esto refleja una diferencia media del 12,3% a favor de SINGULAIR. No se conoce la relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos del montelukast observados en los ensayos clínicos.

## **FARMACOCINÉTICA**

### Absorción

Montelukast se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de la administración del comprimido recubierto con película de 10 mg a adultos en ayunas, la concentración plasmática máxima de montelukast (C<sub>max</sub>) se alcanza en 3 a 4 horas (T<sub>max</sub>). La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C<sub>max</sub> no están influenciadas por una comida estándar por la mañana.

Para el comprimido masticable de 5 mg, la C<sub>max</sub> se alcanza 2 a 2,5 horas después de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73% en estado de ayuno frente al 63% cuando se administra con una comida estándar por la mañana.

Para el comprimido masticable de 4 mg, la C<sub>max</sub> se alcanza 2 horas después de la administración en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en estado de ayuno.

La formulación granulada de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg cuando se administra a adultos en ayunas. La coadministración de la formulación granulada con compota de manzana no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de montelukast. Una comida alta en grasas por la mañana no

afectó el AUC de los granulados de montelukast; sin embargo, la comida disminuyó la  $C_{max}$  en un 35% y prolongó el  $T_{max}$  de  $2,3 \pm 1,0$  horas a  $6,4 \pm 2,9$  horas.

La seguridad y la efectividad de SINGULAIR en pacientes con asma se demostraron en ensayos clínicos en los que el comprimido masticable de 5 mg y el comprimido recubierto con película de 10 mg se administraron por la noche sin tener en cuenta el momento de la ingestión de alimentos. La seguridad de SINGULAIR en pacientes con asma también se demostró en un ensayo clínico en el que el comprimido masticable de 4 mg y la formulación granulada de 4 mg se administraron por la noche, sin tener en cuenta el momento de la ingestión de alimentos. La seguridad y la efectividad de SINGULAIR en pacientes con rinitis alérgica estacional se demostraron en ensayos clínicos en los que el comprimido recubierto con película de 10 mg se administró por la mañana o por la noche, sin tener en cuenta el tiempo de ingestión de alimentos.

La farmacocinética comparativa del montelukast cuando se administró como dos comprimidos masticables de 5 mg frente a un comprimido recubierto con película de 10 mg no se ha evaluado.

### Distribución

Montelukast se une en más de un 99 % a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de montelukast en el estado estacionario es en promedio de 8 a 11 litros. Administrado oralmente montelukast se distribuye en el cerebro en ratas.

### Eliminación

El aclaramiento 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 heces de 5 días y <0,2 % se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

En varios estudios, la vida media plasmática promedio de montelukast fue de un rango de 2,7 a 5,5 horas en adultos jóvenes saludables. La farmacocinética de montelukast es casi lineal para dosis orales hasta 50 mg. Durante dosificación diaria con 10 mg de montelukast, hay una pequeña acumulación de la droga madre en plasma (14%).

### Metabolismo

Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en el estado de equilibrio en adultos y niños.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el CYP3A4, 2C8 y 2C9 están involucrados en el metabolismo de montelukast. En concentraciones clínicamente relevantes, 2C8 parece desempeñar un papel importante en el metabolismo de montelukast.

### Poblaciones específicas

*Pacientes con disfunción hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis tenían evidencia de disminución del metabolismo de montelukast, resultando en un 41% (IC del 90% = 7%, 85%) mayor AUC de montelukast después de una dosis única de 10 mg. La eliminación de montelukast fue ligeramente prolongada en comparación con la de sujetos sanos (media de vida media, 7,4 horas). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de SINGULAIR en pacientes con insuficiencia hepática más grave o con hepatitis.

#### *Pacientes con disfunción renal*

Dado que el montelukast y sus metabolitos no se excretan en la orina, la farmacocinética de montelukast no se evaluó en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda un ajuste de dosis en estos pacientes.

#### *Pacientes hombres y mujeres*

La farmacocinética de montelukast es similar en hombres y mujeres.

#### *Grupos étnicos*

No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

#### *Pacientes adolescentes y pediátricos*

Los estudios farmacocinéticos evaluaron la exposición sistémica de la formulación granulada de 4 mg en pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad, los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, los comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad y los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en adultos jóvenes y adolescentes  $\geq 15$  años de edad.

El perfil de concentración plasmática de montelukast después de la administración del comprimido recubierto con película de 10 mg es similar en adolescentes  $\geq 15$  años de edad y adultos jóvenes. El comprimido recubierto con película de 10 mg se recomienda para su uso en pacientes  $\geq 15$  años de edad.

La exposición sistémica media del comprimido masticable de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad y los comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad es similar a la exposición sistémica media de los comprimidos recubiertos de 10 mg en adultos. El comprimido masticable de 5 mg debe usarse en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad y el comprimido masticable de 4 mg debe usarse en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de montelukast fueron mayores que las observadas en adultos. El AUC promedio (4296 ng • hr/mL [rango 1200 a 7153]) fue 60% mayor y la  $C_{\max}$  promedio (667 ng/mL [rango 201 a 1058]) fue 89% mayor que la observada en adultos (promedio de AUC 2689 ng • hr/mL [rango 1521 a 4595]) y  $C_{\max}$  promedio (353 ng/mL [rango 180 a 548]). La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses de edad fue menos variable, pero aún mayor que la observada en adultos. El AUC medio (3574 ng • hr/mL [rango 2229 a 5408]) fue 33% más alto y la  $C_{\max}$  media (562 ng/mL [rango 296 a 814]) fue 60% mayor que la observada en adultos. La seguridad y la tolerabilidad de montelukast

en un estudio farmacocinético de dosis única en 26 niños de 6 a 23 meses de edad fueron similares a los de los pacientes de dos años y más [ver Reacciones Adversas (Experiencia en Ensayos Clínicos)]. La formulación granulada de 4 mg debe utilizarse para pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad para el tratamiento del asma o para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne. Dado que la formulación granulada de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg, también puede usarse como una formulación alternativa al comprimido masticable de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

#### Estudios de interacción medicamentosa

##### *Teofilina, Prednisona y Prednisolona*

SINGULAIR se ha administrado con otras terapias utilizadas habitualmente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma sin aparente aumento de las reacciones adversas. En estudios de interacción con fármacos, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de los fármacos siguientes: teofilina, prednisona y prednisolona.

El montelukast a una dosis de 10 mg una vez al día hasta el estado farmacocinético estacionario no causó cambios clínicamente significativos en la cinética de una sola dosis intravenosa de teofilina [predominantemente un sustrato de citocromo P450 (CYP) 1A2]. El montelukast en dosis de  $\geq 100$  mg diarios administrados al estado estacionario farmacocinético, no causó ningún cambio clínicamente significativo en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona después de la administración de prednisona oral o prednisolona intravenosa.

##### *Anticonceptivos orales, fexofenadina, digoxina y warfarina*

En los estudios de interacción con fármacos, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg/etinilestradiol 35 mcg), digoxina y warfarina. Montelukast en dosis de  $\geq 100$  mg diarios, administrados en el estado estacionario farmacocinético, no alteró significativamente las concentraciones plasmáticas de ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral que contenía noretindrona 1 mg/etinilestradiol 35 mcg. El montelukast a dosis de 10 mg una vez al día, dosificado en estado estacionario farmacocinético, no cambió el perfil de concentración plasmática de fexofenadina, no cambió el perfil farmacocinético ni la excreción urinaria de digoxina inmunorreactiva; no alteró el perfil farmacocinético de la warfarina (principalmente un sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) ni influyó en el efecto de una sola dosis oral de 30 mg de warfarina sobre el tiempo de protrombina ni sobre la relación normalizada internacional (INR).

##### *Hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y descongestivos*

Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos adicionales, SINGULAIR se usó concomitantemente con una amplia gama de fármacos comúnmente prescritos en estudios clínicos sin evidencia de interacciones adversas

clínicas. Estos medicamentos incluían hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y descongestivos.

#### *Inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP)*

El fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, disminuyó el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast aproximadamente un 40% después de una dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de SINGULAIR. Es razonable emplear la monitorización clínica apropiada cuando los inductores potentes de enzimas CYP, tales como fenobarbital o rifampicina, se coadministran con SINGULAIR.

#### *Efecto del montelukast en las enzimas del citocromo P450 (CYP)*

El montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 *in vitro*. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y rosiglitazona (un sustrato de investigación representativo de fármacos metabolizados primariamente por CYP2C8) en 12 individuos sanos demostraron que la farmacocinética de rosiglitazona no se altera cuando los medicamentos son coadministrados, lo que indica que montelukast no inhibe CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, no se anticipa que el montelukast altere el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Basándose en otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6.

#### *Inhibidores enzimáticos del citocromo P450 (CYP)*

Los estudios *in vitro* han demostrado que el montelukast es un sustrato de CYP 2C8, 2C9 y 3A4. La administración concomitante de montelukast con itraconazol, un potente inhibidor de CYP 3A4, no produjo un aumento significativo en la exposición sistémica de montelukast. Los datos de un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y gemfibrozil (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9) demostraron que el gemfibrozil, a dosis terapéuticas, aumentaba la exposición sistémica de montelukast en 4,4 veces. La coadministración de itraconazol, gemfibrozil y montelukast no aumentó la exposición sistémica de montelukast. Basándose en la experiencia clínica disponible, no se requiere ajuste de dosis de montelukast tras la administración concomitante de gemfibrozil (ver Sobredosificación).

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos en la fertilidad**

No se observaron evidencias de tumorigenicidad en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas Sprague-Dawley o de 92 semanas en ratones con dosis de administración oral de hasta 200 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, respectivamente. La exposición estimada en ratas fue de aproximadamente 120 y 75 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral máxima recomendada diaria. La exposición estimada en ratones fue de aproximadamente 45 y 25 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral máxima recomendada diaria.

Montelukast no demostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en los siguientes ensayos: el ensayo de mutagénesis microbiana, el ensayo de mutagénesis de células de mamífero V-79, el ensayo de elución alcalino en hepatocitos de rata, el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y en el ensayo *in vivo* de aberración cromosómica de médula ósea de ratón.

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

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Asma

Para asma, administrar SINGULAIR por vía oral una vez al día por la noche con o sin alimentos. No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con asma para evaluar la eficacia relativa de la dosificación de la mañana frente a la de la noche.

Se recomiendan las siguientes dosis:

**Tabla 1: Dosificación recomendada en asma**

Edad	Dosis
Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores	Un comprimido recubierto 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 gránulos orales
Pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad*	Un sobre de 4 mg de gránulos orales

\*La seguridad y la efectividad no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 12 meses con asma.

Los pacientes que olviden una dosis deben tomar la siguiente dosis al momento de su toma habitual y no deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

### Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio (BIE)

Para la prevención del BIE, administrar por vía oral una única dosis de SINGULAIR al menos 2 horas antes del ejercicio. Se recomiendan las siguientes dosis:

**Tabla 2: Dosificación recomendada en Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio (BIE)**

Edad	Dosis
Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores	Un comprimido recubierto de 10 mg
Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad*	Un comprimido masticable de 5 mg

\*La seguridad y la efectividad no han sido establecidas en pacientes menores de 6 años de edad.

No se debe tomar una dosis adicional de SINGULAIR dentro de las 24 horas posteriores a una dosis anterior. Los pacientes que ya toman SINGULAIR diariamente para otra indicación (incluyendo asma crónica) no deben tomar una dosis adicional para prevenir el BIE. Todos los pacientes deben tener disponible para el rescate un  $\beta$ -agonista de acción corta.

La administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento crónico del asma no ha sido establecida para prevenir episodios agudos de BIE.

### Rinitis alérgica

Para la rinitis alérgica, administrar SINGULAIR por vía oral una vez al día sin tener en cuenta el tiempo de ingesta de alimentos. El tiempo de administración en pacientes con rinitis alérgica puede individualizarse para satisfacer las necesidades del paciente.

Se recomiendan las siguientes dosis para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional:

**Tabla 3: Dosificación recomendada en Rinitis Alérgica Estacional**

Edad	Dosis
Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores	Un comprimido recubierto 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 gránulos orales

\*No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con rinitis alérgica estacional.

Se recomiendan las siguientes dosis para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica perenne:

**Tabla 4: Dosificación recomendada en Rinitis Alérgica Perenne**

Edad	Dosis
Pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores	Un comprimido recubierto 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 gránulos orales
Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad*	Un sobre de 4 mg de gránulos orales

\*No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne.

Los pacientes que olviden una dosis deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo.

### **Asma y rinitis alérgica**

Para pacientes con ambas, asma y rinitis alérgica, administrar por vía oral una única dosis de SINGULAIR diariamente en la noche.

Los pacientes que olviden una dosis deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo.

### ***Instrucciones para la administración del granulado de uso oral***

SINGULAIR 4 mg granulado se puede administrar directamente en la boca, disuelto en 1 cucharadita (5 ml) de fórmula de bebé o leche materna fría o a temperatura ambiente, o mezclado con una cucharada de alimentos blandos fríos o a temperatura ambiente; basados en estudios de estabilidad, sólo se debe usar puré de manzanas, zanahorias, arroz o helado. El envase no debe abrirse hasta que vaya a ser utilizado. Después de abrir el envase, se debe administrar inmediatamente la dosis completa de SINGULAIR granulado (con o sin mezcla con fórmula para bebés, leche materna o alimentos) dentro de los 15 minutos. Si se mezcla con alimentos o se disuelve en leche de fórmula o leche materna, el granulado de SINGULAIR no debe almacenarse para su uso futuro. Deseche cualquier porción no utilizada. Los granulados de SINGULAIR no están pensados para ser disueltos en ningún líquido que no sea la fórmula para bebés o la leche materna para administración. Sin embargo, se pueden tomar líquidos después de la administración. SINGULAIR granulado se puede administrar sin tener en cuenta el tiempo de las comidas.

### **CONTRAINDICACIONES**

SINGULAIR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Eventos neuropsiquiátricos**

Se han notificado eventos neuropsiquiátricos graves (NP) con el uso de SINGULAIR. Estos reportes posteriores a la comercialización han sido muy variables e incluyeron, pero no estuvieron limitados a, agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, anormalidades del sueño, disfemia (tartamudeo), alucinaciones, insomnio, irritabilidad, deterioro de la memoria, síntomas obsesivos compulsivos, inquietud, sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio), tic y temblor. Se han informado eventos de NP en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico. Los eventos de NP se han informado principalmente durante el tratamiento con SINGULAIR, pero algunos se informaron después de la discontinuación de SINGULAIR. Los estudios en animales mostraron que montelukast se distribuye en el cerebro en ratas [consulte Farmacología clínica (Propiedades farmacocinéticas)]; sin

embargo, los mecanismos subyacentes a los eventos NP asociados a SINGULAIR actualmente no se conocen bien. Con base en los datos disponibles, es difícil identificar factores de riesgo o cuantificar el riesgo de eventos NP con el uso de SINGULAIR.

Debido al riesgo de eventos NP, los beneficios de SINGULAIR pueden no sopesar los riesgos en algunos pacientes, particularmente cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y ser tratados adecuadamente con terapias alternativas. Reserve el uso de SINGULAIR para pacientes con rinitis alérgica que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia a terapias alternativas [consulte Indicaciones (Rinitis alérgica)]. En pacientes con asma o broncoconstricción inducida por el ejercicio, considere los beneficios y riesgos antes de prescribir SINGULAIR.

Discuta los beneficios y riesgos del uso de SINGULAIR con pacientes y cuidadores cuando prescriba SINGULAIR. Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que estén atentos a los cambios de comportamiento o a los nuevos síntomas de NP al tomar SINGULAIR. Si se observan cambios en el comportamiento, o si ocurren nuevos síntomas de NP o pensamientos y/o comportamientos suicidas, aconseje a los pacientes que discontinúen SINGULAIR y contacten a un médico de inmediato. En muchos casos, los síntomas se resolvieron después de suspender la terapia con SINGULAIR; sin embargo, en algunos casos los síntomas persistieron después de la interrupción de SINGULAIR. Por lo tanto, continúe monitoreando y brindando cuidados de soporte hasta que los síntomas desaparezcan. Reevalúe los beneficios y riesgos de reiniciar el tratamiento con SINGULAIR si se producen dichos eventos.

### **Asma aguda**

SINGULAIR no está indicado para el uso en la reversión del broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo estado asmático. Se debe aconsejar a los pacientes que dispongan de medicación de rescate apropiada. La terapia con SINGULAIR puede continuar durante las exacerbaciones agudas del asma. Los pacientes que tienen exacerbaciones del asma después del ejercicio deben tener disponible para el rescate un  $\beta$ -agonista inhalado de acción corta.

### **Uso concomitante de corticosteroides**

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

### **Sensibilidad a la aspirina**

Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina o los agentes antiinflamatorios no esteroideos mientras que toman SINGULAIR. Aunque SINGULAIR es eficaz para mejorar la función de las vías respiratorias en asmáticos con sensibilidad documentada a la aspirina, no se ha demostrado que trunque la respuesta broncoconstrictora a la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

### **Condiciones eosinofílicas**

Los pacientes con asma en terapia con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, presentando a veces características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se

trata con corticosteroides sistémicos. Estos eventos se han asociado a veces con la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben estar alertas a la eosinofilia, erupción vascular, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía en los pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre SINGULAIR y estas condiciones subyacentes [ver Reacciones Adversas (Experiencia Post-comercialización)].

### **Riesgo en pacientes con fenilcetonuria**

SINGULAIR contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. La fenilalanina puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria (FCU). Cada comprimido masticable de 4 mg y 5 mg contiene 0,674 mg y 0,842 mg de fenilalanina, respectivamente. Antes de prescribir SINGULAIR a un paciente con FCU, considere la cantidad diaria combinada de fenilalanina de todas las fuentes, incluyendo SINGULAIR.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgo:

La información disponible de estudios prospectivos y retrospectivos de cohortes, publicados a lo largo de décadas con montelukast utilizado en mujeres embarazadas, no ha establecido riesgo de defectos mayores de nacimiento asociado a la droga (ver Datos). En estudios de reproducción animal no se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de montelukast en ratas y conejas preñadas, durante la organogénesis en dosis de aproximadamente 100 y 110 veces, respectivamente, la dosis oral máxima diaria recomendada en humanos basada en AUCs (ver Datos).

El riesgo subyacente de defectos mayores de nacimiento y aborto, estimado para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos mayores de nacimiento, pérdida, u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 - 4% y de 15 - 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Enfermedad asociada al riesgo materno y/o embrio/fetal*

El asma pobremente o moderadamente controlado en el embarazo aumenta el riesgo materno de resultados perinatales adversos como preeclampsia y prematuridad infantil, bajo peso al nacer y tamaños pequeños para la edad gestacional.

#### Datos

##### *Datos en Humanos*

Los datos publicados de estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos no han identificado una asociación entre el uso de SINGULAIR durante el embarazo y los defectos mayores de nacimiento. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, recopilación de datos retrospectiva en algunos casos, y grupos de comparación inconsistentes.

##### *Datos en animales*

En estudios de desarrollo embrio-fetal, montelukast administrado a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis (días de gestación 6 a 17 en ratas y 6 a 18 en conejos) no causó ningún efecto adverso en el desarrollo a dosis maternas orales de hasta 400 y 300 mg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente (aproximadamente 100 y 110 veces el AUC en humanos en el MRHDOD, respectivamente).

## **Lactancia**

### Resumen de riesgo

Un estudio clínico publicado sobre lactancia reportó la presencia de montelukast en leche humana. La información disponible sobre los efectos del medicamento en los infantes, ya sea directamente [ver Uso en poblaciones específicas (Uso en pediatría)] o a través de la leche materna, no sugiere un riesgo significativo de reacciones adversas por la exposición a SINGULAIR. Los efectos de la droga en la producción de leche son desconocidos. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de SINGULAIR y cualquier potencial reacción adversa en el lactante por SINGULAIR o por la afección materna subyacente.

## **Uso en Pediatría**

La seguridad y la efectividad de SINGULAIR para el asma se han establecido en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. El uso de SINGULAIR para esta indicación está soportado por evidencia de estudios bien controlados. Los datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad son similares a los observados en los adultos [ver Reacciones Adversas (Experiencia en Ensayos Clínicos), Farmacología Clínica y Poblaciones Específicas (Propiedades farmacocinéticas)].

La efectividad de SINGULAIR para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad y para el tratamiento de rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad ha sido establecida y está soportada por la extrapolación de la efectividad demostrada en pacientes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica, así como la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones.

La seguridad de SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma ha sido demostrada por datos adecuados y bien controlados [ver Reacciones Adversas (Experiencia en ensayos clínicos)]. La efectividad de SINGULAIR en este grupo de edad se extrapola a partir de la efectividad demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma y se basa en datos farmacocinéticos similares, así como la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones. La efectividad en este grupo de edad está respaldada por evaluaciones exploratorias de eficacia de un gran estudio de seguridad bien controlado realizado en pacientes de 2 a 5 años de edad.

La seguridad de SINGULAIR gránulos orales 4 mg 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 SINGULAIR, en un estudio doble-ciego, controlado contra placebo, de seis semanas [ver Reacciones Adversas (Experiencia en ensayos clínicos)]. La efectividad de SINGULAIR en este grupo de edad se extrapola a partir de la efectividad

demostrada en pacientes de 6 años de edad o mayores con asma basada en una exposición sistémica media similar (AUC) y en que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones, soportados por los datos de eficacia de un ensayo de seguridad en el cual la eficacia fue una evaluación exploratoria.

La seguridad de SINGULAIR 4 mg y 5 mg comprimidos masticables en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con rinitis alérgica se apoya en los datos de estudios realizados en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con 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 [ver Reacciones Adversas (Experiencia en ensayos clínicos)].

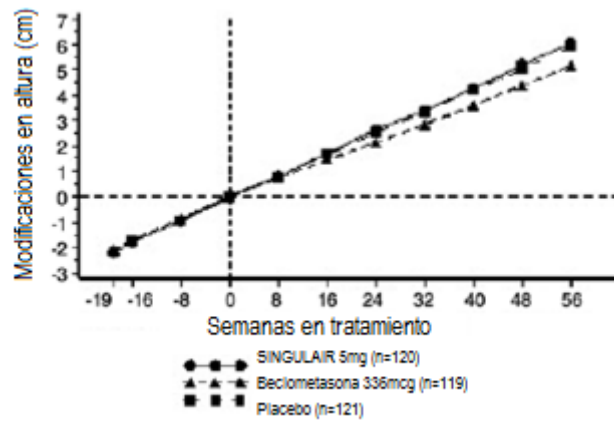
La seguridad de SINGULAIR 4 mg granulado en pacientes pediátricos de tan sólo 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne se apoya en la extrapolación de datos de seguridad obtenidos de estudios realizados en pacientes pediátricos de 6 meses a 23 meses de edad con asma y de datos farmacocinéticos comparando exposiciones sistémicas en pacientes de 6 meses a 23 meses de edad con exposiciones sistémicas en adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses con asma, 6 meses con rinitis alérgica perenne y 6 años con broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### Tasa de crecimiento en pacientes pediátricos

Se realizó un estudio paralelo de 56 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorio, activo y controlado con placebo para evaluar el efecto de SINGULAIR sobre la tasa de crecimiento en 360 pacientes de 6 a 8 años con asma leve. Los grupos de tratamiento incluyeron SINGULAIR 5 mg una vez al día, placebo y dipropionato de beclometasona administrado como 168 mcg dos veces al día con un dispositivo espaciador. Para cada sujeto, se definió una tasa de crecimiento como la pendiente de una recta de regresión lineal ajustada a las medidas de altura durante 56 semanas. La comparación primaria fue la diferencia en las tasas de crecimiento entre SINGULAIR y los grupos placebo. Para los grupos de tratamiento con SINGULAIR, placebo y beclometasona, las tasas de crecimiento, expresadas como media de mínimos cuadrados (LS) (IC del 95%) en cm/año, fueron de 5,67 (5,46; 5,88), 5,64 (5,42; 5,86) y 4,86 (4,64; 5,08), respectivamente. Las diferencias en las tasas de crecimiento, expresadas como media de mínimos cuadrados (LS) en cm/año, para los grupos de tratamiento SINGULAIR menos placebo, beclometasona menos placebo y SINGULAIR menos beclometasona fueron 0,03 (-0,26; 0,31), - 0,78 (-1,06; -0,49); y 0,81 (0,53; 1,09), respectivamente. La tasa de crecimiento (expresada como cambio medio de altura en el tiempo) para cada grupo de tratamiento se muestra en la Figura 1.

**Figura 1: Modificaciones en altura (cm) por semana de tratamiento en control médico  
(Grupo de tratamiento: Media ± error estándar \* de la media)**



\* Los errores estándar de las medias de grupo de tratamiento en cambio de altura son demasiado pequeños para ser visibles en la gráfica.

### Uso en Pacientes Geriátricos

Del total de sujetos en estudios clínicos de montelukast, el 3,5% tenía 65 años de edad y más, y el 0,4% tenía 75 años de edad y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores. El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una única dosis oral de 10 mg de montelukast son similares en adultos mayores y adultos jóvenes. La semivida plasmática de montelukast es ligeramente más larga en los ancianos. No se requiere ajuste de la dosis en los ancianos.

### Disfunción hepática

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada [ver Farmacología Clínica (Propiedades farmacocinéticas)].

### Disfunción renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal [ver Farmacología Clínica (Propiedades farmacocinéticas)].

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra SINGULAIR con teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, fexofenadina, digoxina, warfarina, gemfibrozil, itraconazol, hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, descongestivos e inductores de enzimas del Citocromo P450 (CYP) [ver Farmacología Clínica (Propiedades farmacocinéticas)].

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas están descritas en otro sitio en el prospecto:

- Eventos Neuropsiquiátricos [ver Advertencias y Precauciones (Eventos Neuropsiquiátricos)].

### Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. En la siguiente descripción de la experiencia de los ensayos clínicos, las reacciones adversas se enumeran independientemente de la evaluación de la causalidad.

En los ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$  y mayor que el placebo, listadas en orden de frecuencia decreciente) fueron: infección respiratoria superior, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis, otitis.

### Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con Asma

SINGULAIR ha sido evaluado por seguridad en aproximadamente 2950 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos controlados con placebo, las siguientes reacciones adversas notificadas con SINGULAIR ocurrieron en mayor o igual al 1% de los pacientes y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo:

**Tabla 1: Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 1\%$  de los pacientes con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo.**

	SINGULAIR 10 mg/día (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
<b>Cuerpo en su conjunto</b>		
<i>Dolor abdominal</i>	2,9	2,5
<i>Astenia / fatiga</i>	1,8	1,2
<i>Fiebre</i>	1,5	0,9
<i>Trauma</i>	1,0	0,8
<b>Trastornos del sistema digestivo</b>		
<i>Dispepsia</i>	2,1	1,1
<i>Dolor dental</i>	1,7	1,0
<i>Gastroenteritis infecciosa</i>	1,5	0,5
<b>Sistema nervioso / psiquiátrico</b>		
<i>Dolor de cabeza</i>	18,4	18,1
<i>Mareo</i>	1,9	1,4
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>		
<i>Influenza</i>	4,2	3,9
<i>Tos</i>	2,7	2,4

<i>Congestión nasal</i>	1,6	1,3
<b>Piel/Trastornos relacionados con la piel</b>		
<i>Erupción</i>	1,6	1,2
<b>Reacciones adversas de Laboratorio*</b>		
<i>Aumento de ALT</i>	2,1	2,0
<i>Aumento de AST</i>	1,6	1,2
<i>Piuria</i>	1,0	0,9

\* Número de pacientes evaluados (SINGULAIR y placebo, respectivamente): ALT y AST, 1935, 1170; piuria, 1924, 1159.

La frecuencia de reacciones adversas menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo.

El perfil de seguridad de SINGULAIR, cuando se administró como una dosis única para la prevención del BIE en pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores, fue consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente para SINGULAIR.

De forma acumulativa, 569 pacientes fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 6 meses, 480 durante un año y 49 durante dos años en ensayos clínicos. Con el tratamiento prolongado, el perfil de reacción adversa no cambió significativamente.

#### Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con Asma

SINGULAIR ha sido evaluado por seguridad en 476 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. De forma acumulada, 289 pacientes pediátricos fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 6 meses y 241 durante un año o más en ensayos clínicos. El perfil de seguridad de SINGULAIR en el ensayo de eficacia pediátrica de 8 semanas, doble ciego, fue generalmente similar al perfil de seguridad para adultos. En los pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad que recibieron SINGULAIR, las siguientes reacciones ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$  y con mayor frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: faringitis, gripe, fiebre, sinusitis, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral y laringitis. La frecuencia de reacciones adversas menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo. Con el tratamiento prolongado, el perfil de reacción adversa no cambió significativamente.

El perfil de seguridad de SINGULAIR, cuando se administró como una dosis única para la prevención de BIE en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, era consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente para SINGULAIR.

En los estudios que evaluaron la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para SINGULAIR. En un estudio doble ciego de 56 semanas que evaluó la tasa de crecimiento en pacientes pediátricos de 6 a 8 años de edad que recibieron SINGULAIR, las siguientes reacciones no observadas previamente con el uso de SINGULAIR en este grupo de edad ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$  y más frecuentemente que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: cefalea, rinitis (infecciosa), varicela, gastroenteritis, dermatitis atópica, bronquitis aguda, infección dental, infección de la piel y miopía.

#### Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con Asma

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en estudios de dosis única y múltiple. De forma acumulada, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 3 meses, 230 por 6 meses o más, y 63 pacientes durante un año o más en ensayos clínicos. En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad que recibieron SINGULAIR, las siguientes reacciones ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$  y con mayor frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, gripe, erupción cutánea, dolor de oído, gastroenteritis, eczema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

#### Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad con Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con asma. SINGULAIR ha sido evaluado por seguridad en 175 pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad. El perfil de seguridad de SINGULAIR en un estudio clínico de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo fue generalmente similar al perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad. En los pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad que recibieron SINGULAIR, las siguientes reacciones ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$  y con mayor frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: infección respiratoria superior, sibilancias; otitis media; faringitis, amigdalitis, tos; y rinitis. La frecuencia de reacciones adversas menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo.

#### Adultos y adolescentes de 15 años y mayores con Rinitis Alérgica Estacional

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 2199 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en ensayos clínicos. SINGULAIR administrado una vez al día por la mañana o por la noche tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se informó la siguiente reacción con SINGULAIR con una frecuencia  $\geq 1\%$  y con una incidencia mayor que el placebo: infección de las vías respiratorias superiores, 1,9% de los pacientes que recibieron SINGULAIR frente al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio clínico controlado con placebo de 4 semanas, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en 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 se ha evaluado en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad en un estudio de seguridad de 2 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. SINGULAIR administrado una vez al día por la noche tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, las siguientes reacciones ocurrieron con una frecuencia  $\geq 2\%$  y con una incidencia mayor que el placebo: dolor de cabeza, otitis media, faringitis e infección respiratoria superior.

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con Rinitis Alérgica Perenne

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 3357 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne de los cuales 1632 recibieron SINGULAIR en dos estudios clínicos de 6 semanas. SINGULAIR administrado una vez al día tenía un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar al del placebo. En estos dos estudios, las siguientes reacciones fueron reportadas con SINGULAIR con una frecuencia  $\geq 1\%$  y con una incidencia mayor que el placebo: sinusitis, infección respiratoria superior, cefalea sinusal, tos, epistaxis y aumento de ALT. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad con Rinitis Alérgica Perenne

La seguridad en pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica perenne es apoyada por la seguridad en pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional. La seguridad en pacientes de 6 a 23 meses de edad está respaldada por datos de estudios farmacocinéticos y de seguridad y eficacia en asma en esta población pediátrica y por estudios farmacocinéticos para adultos.

**Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de SINGULAIR después de la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal luego de la exposición al fármaco.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Tendencia aumentada de sangrado, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, infiltración hepática eosinofílica.

Trastornos psiquiátricos

Incluyen, pero no están limitados a, agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, trastornos del sueño, disfemia (tartamudeo), alucinaciones, insomnio, irritabilidad, pérdida de memoria, síntomas obsesivo-compulsivos, inquietud, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (tendencia suicida), tic y temblor [ver Advertencia recuadrada, Advertencias y Precauciones (Eventos neuropsiquiátricos)].

Trastornos del sistema nervioso

Somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos cardíacos

Palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis, eosinofilia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

En pacientes tratados con SINGULAIR se han notificado casos de hepatitis colestásica, daño hepático hepatocelular y daño hepático de patrón mixto. La mayoría de ellos ocurrieron en combinación con otros factores de confusión, como el uso de otros medicamentos o cuando se administró SINGULAIR a pacientes que tenían un potencial subyacente de enfermedad hepática, como el consumo de alcohol u otras formas de hepatitis.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Angioedema, hematomas, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios

Enuresis en niños.

Trastornos generales y del sitio de administración

Edema.

Los pacientes con asma en terapia con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, presentando a veces características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con corticosteroides sistémicos. Estas reacciones se han asociado a veces con la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben estar alertas a la eosinofilia, erupción vascular, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía en los pacientes [ver Advertencias y Precauciones (Condiciones eosinofílicas)].

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con SINGULAIR. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales; por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitorización clínica e instituir terapia de soporte, de ser necesario.

Se desconoce si montelukast es removido por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

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

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.**

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

## **PRESENTACIONES**

SINGULAIR 10 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

SINGULAIR 4 mg y 5 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 60 y 90 comprimidos masticables.

SINGULAIR Granulado de 4 mg se presenta en envases con 10, 28, 30 y 90 sobres con 500 mg de granulado cada uno.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C - 30°C protegido de la humedad y de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.929

Fabricado por:

SINGULAIR 4 mg y 5 mg Comprimidos masticables y SINGULAIR 10 mg Comprimidos recubiertos: **Merck Sharp & Dohme Ltd.**, Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, Inglaterra. INDUSTRIA INGLESA.

SINGULAIR 4 mg Granulado: **Patheon Manufacturing Services LLC.**, 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, North Carolina - 27834, Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: MAY/2022

**USPI-MK0476-MF-2102R042**