

CIRCULAR DEL PRODUCTO

Tableta Recubiertas/Tabletas Masticables/Granulado
SINGULAIR®
(Montelukast, MSD)

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, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, 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, y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores).

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

SINGULAIR® debe tomarse una vez al día. Para el asma, la dosificación debe tomarse por la noche. Para la rinitis alérgica, el tiempo de la administración puede individualizarse para acomodar las necesidades del paciente.

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

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

La dosificación para los adultos de 15 años de edad y más es una tableta recubierta de 10 mg diariamente.

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

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

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

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.

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma o Rinitis Alérgica Perenne

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 en 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 corticosteroide puede hacerse según sea tolerado. La dosis debe reducirse gradualmente bajo supervisión

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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 este producto.

V. PRECAUCIONES

La eficacia de SINGULAIR® oral para el tratamiento de los ataques agudos de asma no ha sido establecida. En consecuencia, SINGULAIR® oral 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 COLATERALES). 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.

En raros casos, en pacientes que están recibiendo agentes antiasmáticos, incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos se han experimentado 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. Estos casos han sido asociados algunas veces con la reducción o retiro de la terapia oral corticoesteroide. Aunque no ha sido establecida una relación causal con el antagonismo del receptor de leucotrienos, precaución y vigilancia clínica apropiada son recomendados en pacientes que estén recibiendo SINGULAIR®.

VI. EMBARAZO

SINGULAIR® no se ha estudiado en las mujeres embarazadas. SINGULAIR® debe emplearse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Durante la experiencia de mercadeo mundial, defectos congénitos de las extremidades han sido raramente reportados en los descendientes de mujeres siendo tratadas con SINGULAIR® durante el embarazo. La mayoría de estas

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si SINGULAIR® se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe ejercerse cuidado cuando se da SINGULAIR® a una madre en período de lactancia.

VIII. USO PEDIÁTRICO

SINGULAIR® se ha estudiado en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad (ver DOSIFICACIÓN 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. PERSONAS 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 CON OTROS MEDICAMENTOS

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. 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 (etinil estradiol / noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración en plasma vs tiempo (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 farmacológica 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, repaglinida).

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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 gemfibrozilo (como inhibidor de ambos, CYP 2C8 y 2C9) demostró que el gemfibrozilo aumentó la exposición sistémica del montelukast en 4.4 veces. La administración concomitante de itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP 3A4, con gemfibrozilo y montelukast no aumento la exposición sistémica del montelukast. El efecto del gemfibrozilo en la exposición sistémica del montelukast no se considera clínicamente significativo 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 gemfibrozilo. Según los datos *in vitro*, no se prevén interacciones medicamentosas de importancia clínica con otros inhibidores del CYP 2C8 (p.ej., trimetopim). Adicionalmente, la coadministración de montelukast con itraconazol solo, resultó en un aumento no significativo en la exposición sistémica a montelukast.

XI. EFECTOS COLATERALES

En general, SINGULAIR® ha sido bien tolerado. Los efectos colaterales, que fueron usualmente leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de efectos colaterales 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

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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 cuatro semanas, controlado con placebo, el perfil de seguridad fue consistente con aquel observado en los estudios de dos 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

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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.

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

SINGULAIR® ha sido evaluado en 3235 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne en dos estudios clínicos de 6 semanas controlados con placebo. SINGULAIR® administrado una vez al día fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar a placebo. En estos dos estudios, no se reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con SINGULAIR® y una mayor incidencia que en pacientes tratados con placebo fue observada. La incidencia de somnolencia fue similar a la de 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 un 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% CL[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 colaterales 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.

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

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 (que incluye irritabilidad, inquietud y tembor) sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (riesgo de suicidio), tic.

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

Desórdenes Cardíacos: palpitaciones

Desórdenes Respiratorios y torácicos: 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

Desórdenes renales y urinarios: 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 sobredosificación. 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. PRESENTACIÓN

SINGULAIR® está disponible en:

SINGULAIR®
(montelukast)

LPI-OG0476-MF-032016

Tabletas recubiertas de 10 mg: Caja por 10, 30 y por 90 Tabletas.
Registro Sanitario INVIMA 2022M-007542-R2

Tabletas masticables de 5 mg: Caja por 10, 30 y por 90 Tabletas.
Registro Sanitario INVIMA 2022M-007543-R2.

Tabletas masticables de 4 mg: Caja por 10, 30 y por 90 Tabletas.
Registro Sanitario INVIMA 2016M-015025-R2.

Granulado Oral de 4 mg: Caja por 30 sobres.
Registro Sanitario INVIMA 2020M-0003332-R2.

Este documento fue revisado por última vez en enero de 2023.