

## INFORMACIÓN LOCAL PARA PRESCRIBIR

**Singulair®**  
**MONTELUKAST**  
Comprimidos Masticables/Gránulos Orales/ Comprimidos Recubiertos  
**4 mg, 5 mg y 10 mg**

### I. CLASE TERAPÉUTICA

Singulair\* (montelukast sódico) es un antagonista selectivo activo por vía oral del receptor de leucotrieno que inhibe específicamente al receptor cisteinil leucotrieno CysLT<sub>1</sub>.

### II. INDICACIONES

Singulair está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores para la profilaxis y tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, el tratamiento de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y 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 en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, la rinitis alérgica perenne en adultos y en 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 ser individualizado para adaptarse a las necesidades del paciente.

Los pacientes con asma y rinitis alérgica deben tomar sólo un comprimido diario en la noche.

*Adultos de 15 años de edad y mayores con asma y/o rinitis alérgica:*

La dosificación para adultos de 15 años de edad y mayores es un comprimido recubierto de 10 mg al día.

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

La dosificación para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad es un comprimido masticable de 5 mg al día.

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

La dosificación para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad es un comprimido masticable de 4 mg al día o un sobre de gránulos orales de 4 mg al día.

*Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma o rinitis alérgica perenne:*

La dosificación para pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad es un sobre de gránulos orales de 4 mg al día.

*Administración de gránulos orales:*

Singulair gránulos orales 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 una cucharadita (5 mL) de leche de fórmula para bebé o leche materna 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 gránulos orales debe ser administrada inmediatamente (en 15 minutos). Si se mezcla con alimentos, o se disuelve en leche de fórmula para bebé o leche materna, Singulair gránulos orales no se debe almacenar para un futuro uso. Singulair gránulos orales no está hecho para ser administrado disuelto en cualquier líquido que no sean leche de fórmula para bebé o leche materna. Sin embargo, los líquidos pueden ser tomados después de la administración.

*Recomendaciones generales:*

El efecto terapéutico de Singulair en los parámetros del control de asma ocurre en el transcurso del día. Singulair comprimidos recubiertos, comprimidos masticables y gránulos orales pueden ser tomados con o sin alimentos. Se debe recomendar a los pacientes que sigan tomando Singulair mientras su asma está controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosificación para pacientes pediátricos, pacientes de edad avanzada, para pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada, o para pacientes de cualquier sexo.

*Terapia con Singulair en relación con otros tratamientos para el asma:*

Singulair puede ser añadido al régimen de tratamiento ya existente de un paciente.

Reducción en la terapia concomitante:

*Tratamientos broncodilatadores:* Singulair puede ser agregado al régimen de tratamiento de pacientes que no están adecuadamente controlados sólo con broncodilatador. Cuando una respuesta clínica es evidente (usualmente después de la primera dosis), la terapia broncodilatadora del paciente puede reducirse según la tolerancia.

*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 la tolerancia. La dosis debe reducirse gradualmente bajo supervisión médica. En algunos pacientes, la dosis de 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. Por lo tanto, Singulair oral no se debe utilizar para el tratamiento de los ataques agudos de asma. Los pacientes deben ser advertidos de tener disponibles 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 ha reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con Singulair (ver EFECTOS SECUNDARIOS). Dado que otros factores pueden haber contribuido a estos acontecimientos, no se conoce si están relacionados con Singulair. Los médicos deben discutir estas experiencias adversas con sus pacientes y/o cuidadores. Los pacientes y/o cuidadores deben ser instruidos para informar a su médico si se producen estos cambios.

En raros casos, los pacientes que están recibiendo agentes antiasmáticos, incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos, han experimentado uno o más de los siguientes: eosinofilia, erupción vasculítica, 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 a veces asociados con la reducción o suspensión de la terapia con corticosteroides orales. Aunque no ha sido establecida una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, precaución y monitorización clínica apropiada son recomendados en pacientes recibiendo Singulair.

## **VI. EMBARAZO**

Singulair debe ser usado durante el embarazo sólo si es claramente necesario. Los datos disponibles de estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos publicados con el uso de montelukast en mujeres embarazadas que evalúan defectos de nacimiento importantes no han establecido un riesgo asociado con el medicamento. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas, que incluyen un tamaño de muestra pequeño, en algunos casos la recopilación de datos retrospectivos y grupos de comparación inconsistentes.

## **VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA**

No se conoce si Singulair se excreta en la leche materna. Dado que algunos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra 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 pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad no se ha estudiado. Se ha demostrado en estudios que Singulair no afecta el crecimiento en pacientes pediátricos.

## **IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA**

En los estudios clínicos, no hay diferencias relacionadas con la edad en 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 tuvo efectos clínicamente importantes 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 la concentración plasmática-tiempo (AUC) para montelukast disminuyó aproximadamente 40% en las personas con administración concomitante de fenobarbital. No se recomienda ajuste de la dosificación de Singulair.

Los estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un inhibidor de CYP2C8. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de fármacos metabolizados primariamente por CYP2C8) demostraron que montelukast no inhibe al CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, montelukast no se espera que altere el metabolismo de drogas metabolizadas por esta enzima (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Los estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un sustrato de CYP 2C8, 2C9 y 3A4. Los datos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco incluyendo montelukast y gemfibrozilo (un inhibidor con ambas CYP 2C8 y 2C9) demostró que gemfibrozilo incremento la exposición sistemática de montelukast por 4.4-veces. La administración concomitante de itraconazol, un fuerte inhibidor CYP 3A4, con gemfibrozilo y montelukast no aumentan aún más la exposición sistemática al montelukast. El efecto de gemfibrozilo en la exposición sistemática de montelukast no se considera que es clínicamente significativo sobre la base de datos de seguridad clínica con dosis superiores que la dosis de 10 mg aprobados en adultos (por ejemplo, 200 mg/día para pacientes adultos durante 22 semanas, y hasta 900 mg/día para pacientes durante aproximadamente una semana) donde las experiencias adversas clínicamente importantes no se observaron. Por lo tanto, no hay ajuste de las dosis de montelukast requerido en la co-administración de gemfibrozilo. Basados en datos *in vitro*, las interacciones con medicamentos clínicamente importantes con otros inhibidores conocidos de CYP 2C8 (por ejemplo, trimetoprima) no son anticipados. Además, la co-administración de montelukast con itraconazol sólo resultó en un incremento no significativo en la exposición sistemática de montelukast.

## **XI. EFECTOS SECUNDARIOS**

Singulair ha sido generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios, que fueron usualmente leves, por lo general no requirieron interrupción de la terapia. La incidencia global de efectos colaterales notificados con Singulair fue comparable al placebo.

### *Adultos de 15 años de edad y mayores con asma*

Singulair ha sido evaluado en aproximadamente 2600 pacientes adultos de 15 años de edad y mayores 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 eventos no fueron diferentes significativamente en los dos grupos de tratamiento.

Acumulativamente, 544 pacientes fueron tratados con Singulair durante al menos 6 meses, 253 durante un año y 21 durante 2 años en estudios clínicos. No cambió el perfil de reacciones 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 reacción 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 de evaluación de la tasa de crecimiento el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad descrito para Singulair anteriormente.

Acumulativamente, 263 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad fueron tratados con Singulair durante al 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 fueron > 1% de pacientes tratados con Singulair y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo fueron diarrea, hipercinesia, asma, dermatitis eccematosa y rash. 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 fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios clínicos controlados con placebo, no se reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con Singulair y con una 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 reportaron experiencias adversas relacionadas con el medicamento en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Singulair y con una 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 y 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 al del placebo. En estos dos estudios, no se reportaron experiencias adversas relacionadas con los medicamentos en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Singulair y con una mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

*Análisis agrupado de Experiencias de Ensayos 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) se realizó con un método de evaluación validado de las tendencias suicidas. Entre los 9929 pacientes que recibieron Singulair y 7780 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, hubo un paciente con ideación suicida en el grupo que tomaba Singulair. No hubo suicidios consumados, intentos de suicidio o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en ningún grupo de tratamiento.

Un análisis agrupado separado 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) la evaluación de las experiencias adversas relacionadas con el comportamiento (BRAEs) se llevó a cabo. Entre los 11.673 pacientes que recibieron Singulair y 8827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos un BRAE fue 2.73% en los pacientes que recibieron Singulair y 2.27% en los pacientes que recibieron placebo, el índice de probabilidad fue de 1.12 (95% CI [0.93; 1.36]).

Los ensayos clínicos incluidos en estos análisis agrupados no fueron diseñados específicamente para examinar las tendencias suicidas o BRAEs.

*Experiencia postcomercialización*

Los siguientes efectos secundarios han sido reportados dentro del uso post-comercialización:

Infecciones e Infestaciones: infección del tracto respiratorio superior

Trastornos de la sangre y sistema linfático: incremento en la tendencia a hemorragias, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, muy raramente infiltración hepática eosinofílica

Trastornos psiquiátricos: agitación que incluye conducta agresiva u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, alteraciones del sueño, disfemia (tartamudeo), alucinaciones, insomnio, pérdida de la memoria, síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, hiperactividad psicomotora (incluyendo irritabilidad, inquietud y temblor), sonambulismo, pensamiento y conducta suicida (tendencia suicida), tic

Trastornos del sistema nervioso: vértigo, adormecimiento, parestesia/hipoestesia, muy raramente convulsiones

Trastornos cardíacos: palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, vómito

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: angioedema, contusiones, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, rash, urticaria.

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

Trastornos renales y urinarios: enuresis en niños

Trastornos generales y condiciones 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 se ha 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 clínicamente importantes.

Se ha reportado casos de sobredosis aguda en niños en la fase postcomercialización y en estudios clínicos con Singulair. Estos reportes incluyen 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 mayores. No hubo reportes de experiencias adversas en la mayor parte de los reportes de sobredosificación. Las experiencias adversas más frecuentemente reportadas fueron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómito e hiperactividad psicomotora.

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

## **XIII. PRESENTACIÓN**

Singulair® está disponible en:

Comprimidos recubiertos de 10 mg: caja por 30.

Comprimidos masticables de 5 mg y 4 mg: caja por 30.

Gránulos orales de 4 mg: caja por 30 sobres.