

ASPECTOS PRINCIPALES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos principales no incluyen toda la información necesaria para usar SINGULAIR de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para SINGULAIR.

SINGULAIR® (sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales
Aprobación inicial en Estados Unidos: 1998

INDICACIONES Y USO

SINGULAIR es un antagonista del receptor de leucotrienos indicado en los siguientes casos:

- Profilaxis y tratamiento prolongado del asma en pacientes a partir de los 12 meses de edad (1.1).
- Prevención inmediata de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) en pacientes a partir de los 15 años (1.2).
- Alivio de síntomas de rinitis alérgica (allergic rhinitis, AR): rinitis alérgica estacional (seasonal allergic rhinitis, SAR) en pacientes a partir de los 2 años y rinitis alérgica perenne (perennial allergic rhinitis, PAR) en pacientes a partir de los 6 meses (1.3).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Administración (por indicaciones):

- Asma (2.1): una vez por día por la noche para pacientes a partir de los 12 meses.
- Prevención inmediata de la EIB (2.2): un comprimido de 10 mg al menos 2 horas antes de hacer ejercicio para pacientes a partir de los 15 años.
- Rinitis alérgica estacional (2.3): una vez por día para pacientes a partir de los 2 años de edad.
- Rinitis alérgica perenne (2.3): una vez por día para pacientes a partir de los 6 meses.

Posología (por edad):

- A partir de los 15 años: un comprimido de 10 mg.
- de 6 a 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.
- de 2 a 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de gránulos orales de 4 mg.
- de 6 a 23 meses: un paquete de gránulos orales de 4 mg.

Los pacientes que padecen asma y rinitis alérgica deben tomar sólo una dosis diaria por la noche (2.4). Para gránulos orales: se debe administrar en un período de 15 minutos después de abrir el paquete (mezclándolo o no con los alimentos) (2.5).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

- SINGULAIR comprimidos recubiertos de 10 mg
- SINGULAIR comprimidos masticables de 5 mg y 4 mg
- SINGULAIR gránulos orales de 4 mg

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- No recete SINGULAIR para tratar una crisis asmática aguda.
- Aconseje a los pacientes que tengan medicamentos de rescate adecuados disponibles (5.1).
- El corticoesteroide inhalado puede reducirse gradualmente. No sustituya de manera abrupta corticoesteroides orales o inhalados por SINGULAIR (5.2).
- Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben evitar las aspirinas o los agentes antiinflamatorios no esteroideos mientras tomen SINGULAIR (5.3).
- Se han informado reacciones neuropsiquiátricas en pacientes medicados con SINGULAIR. Indique a los pacientes que estén alerta a este tipo de reacciones. De producirse, evalúe los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con SINGULAIR (5.4 y 6.2).
- Se ha informado eosinofilia sistémica, que a veces presenta características clínicas de vasculitis que corresponden al síndrome de Churg-Strauss. Por lo general, pero no siempre, estas reacciones se han asociado con la reducción del tratamiento con corticoesteroides por vía oral (5.5 y 6.2).
- Informe a los pacientes que padecen fenilcetonuria que los comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg contienen fenilalanina (5.6).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia \geq 5% y mayor que el placebo incluida en un orden de frecuencia descendente): infección de las vías respiratorias superiores, fiebre, dolor de cabeza, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis, otitis (6.1).

Para informar **SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener **INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES** y el prospecto para los pacientes autorizado por la FDA.

Revisado: 09/2011

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Asma
- 1.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio
- 1.3 Rinitis alérgica

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Asma
- 2.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB) en pacientes a partir de los 15 años de edad
- 2.3 Rinitis alérgica
- 2.4 Asma y rinitis alérgica
- 2.5 Instrucciones para la administración de gránulos orales

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Asma aguda
- 5.2 Uso de corticoesteroides concomitantes
- 5.3 Sensibilidad a la aspirina
- 5.4 Reacciones neuropsiquiátricas
- 5.5 Afecciones eosinofílicas
- 5.6 Fenilcetonuria

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Asma
- 14.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB)
- 14.3 Rinitis alérgica (estacional y perenne)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

- 17.1 Información para los pacientes
- 17.2 Prospecto para los pacientes aprobado por la FDA

*Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Asma

SINGULAIR® está indicado para la profilaxis y el tratamiento prolongado del asma en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 meses de edad.

1.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio

SINGULAIR está indicado para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB) en pacientes a partir de los 15 años.

1.3 Rinitis alérgica

SINGULAIR está indicado para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional en pacientes a partir de los 2 años y rinitis alérgica perenne en pacientes a partir de los 6 meses.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Asma

SINGULAIR debe tomarse una vez por día por la noche. Se recomiendan las siguientes dosis:

Para adultos y adolescentes a partir de los 15 años: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de gránulos orales de 4 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 12 y 23 meses: un paquete de gránulos orales de 4 mg.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos asmáticos menores de 12 meses.

No se realizaron ensayos clínicos en pacientes asmáticos para evaluar la eficacia relativa de la administración de dosis matutinas en comparación con las nocturnas. La farmacocinética de montelukast es similar, independientemente de que la dosis se administre por la mañana o por la noche. Se ha demostrado la eficacia para el asma cuando montelukast se administró por la noche independientemente de la hora de ingestión de alimentos.

2.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB) en pacientes a partir de los 15 años de edad

Para la prevención de la EIB, se debe tomar una dosis única de SINGULAIR de 10 mg al menos 2 horas antes de hacer ejercicio. No debe tomarse una dosis adicional de SINGULAIR en el plazo de las 24 horas posteriores a una dosis. Los pacientes que ya tomen SINGULAIR diariamente para el tratamiento de otra afección (incluida el asma perenne) no deben tomar una dosis adicional para prevenir la EIB. Todos los pacientes deben tener disponible como medicamento de rescate un agonista β de acción rápida. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 15 años. No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento prolongado del asma prevenga episodios agudos de EIB.

2.3 Rinitis alérgica

Para tratar la rinitis alérgica, debe tomarse SINGULAIR una vez por día. Se demostró su eficacia para la rinitis alérgica estacional cuando se administró montelukast por la mañana o la noche independientemente de la hora de ingestión de alimentos. Se puede individualizar la hora de administración para satisfacer las necesidades del paciente.

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

Para adultos y adolescentes a partir de los 15 años: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de gránulos orales de 4 mg.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años que padecen rinitis alérgica estacional.

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

Para adultos y adolescentes a partir de los 15 años: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de gránulos orales de 4 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses: un paquete de gránulos orales de 4 mg.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses que padecen rinitis alérgica perenne.

2.4 Asma y rinitis alérgica

Los pacientes que padecen asma y rinitis alérgica deben tomar sólo una dosis diaria de SINGULAIR por la noche.

2.5 Instrucciones para la administración de gránulos orales

Se puede administrar SINGULAIR en gránulos orales de 4 mg directamente en la boca, disuelto en 1 cucharadita (5 ml) de leche materna o leche en polvo a temperatura ambiente o fría, o mezclada con una cucharadita de alimentos blandos a temperatura ambiente o fríos; según estudios de estabilidad, se pueden usar sólo puré de manzanas, zanahorias, arroz o helado. No se debe abrir el paquete hasta que esté listo para usar. Después de abrirlo, se debe administrar la dosis completa (mezclándola o no con leche en polvo, leche materna o alimentos) en un período de 15 minutos. Si se mezcla con leche en polvo, leche materna o alimentos, SINGULAIR gránulos orales no debe conservarse para uso futuro. Deseche toda la preparación que no se use. SINGULAIR gránulos orales no está diseñado para ser disuelto en ningún líquido que no sea leche en polvo o leche materna para la administración. Sin embargo, se pueden tomar líquidos después de la administración. SINGULAIR gránulos orales puede administrarse independientemente de la hora de las comidas.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- SINGULAIR comprimidos recubiertos de 10 mg: comprimidos de color beige, cuadrados de puntas redondeadas, en los cuales figura el código MRK 117 en un lado y la palabra SINGULAIR en el otro.
- SINGULAIR comprimidos masticables de 5 mg: comprimidos de color rosado, biconvexos, redondos, en los cuales figura el código MRK 275 en un lado y la palabra SINGULAIR en el otro.
- SINGULAIR comprimidos masticables de 4 mg: comprimidos de color rosado, biconvexos, ovalados, en los cuales figura el código MRK 711 en un lado y la palabra SINGULAIR en el otro.
- SINGULAIR gránulos orales de 4 mg: gránulos blancos con un peso neto de 500 mg, envasados en un paquete de papel aluminio a prueba de niños.

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Asma aguda

SINGULAIR no está indicado para el uso en la reversión del broncoespasmo en crisis asmáticas agudas, incluido el estado asmático. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan medicamentos de rescate adecuados disponibles. La terapia con SINGULAIR puede continuarse durante la agudización del asma. Los pacientes que presentan agudizaciones del asma después de hacer ejercicio deben tener disponible como medicamento de rescate un agonista β inhalado de acción rápida.

5.2 Uso de corticoesteroides concomitantes

Si bien es posible reducir gradualmente la dosis de corticoesteroides inhalados bajo supervisión médica, no se deben sustituir de manera abrupta los corticoesteroides orales o inhalados por SINGULAIR.

5.3 Sensibilidad a la aspirina

Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben evitar las aspirinas o los agentes antiinflamatorios no esteroideos mientras tomen SINGULAIR. Aunque SINGULAIR es eficaz para mejorar la función de las vías respiratorias en pacientes 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 (*consulte la sección Estudios clínicos [14.1]*).

5.4 Reacciones neuropsiquiátricas

Se han informado reacciones neuropsiquiátricas en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos que toman SINGULAIR. Los informes sobre el uso de SINGULAIR posteriores a la comercialización incluyen agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, conductas y pensamientos suicidas (incluido el suicidio) y temblores. Los detalles clínicos de algunos informes posteriores a la comercialización que incluyen SINGULAIR parecen coherentes con un efecto inducido por el fármaco.

Los pacientes y el profesional que prescribe el fármaco deben estar alerta a las reacciones neuropsiquiátricas. Se debe solicitar a los pacientes que informen al profesional que prescribe el fármaco en caso de producirse estos cambios. Dichos profesionales deben evaluar con detenimiento los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con SINGULAIR si se producen dichas reacciones (*consulte la sección Reacciones adversas [6.2]*).

5.5 Afecciones eosinofílicas

Los pacientes que padecen asma y reciben tratamiento con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, la cual, en ocasiones, presenta características clínicas de vasculitis coherentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con corticoesteroides sistémicos. Generalmente, pero no siempre, estas reacciones se han asociado con la reducción del tratamiento con corticoesteroides por vía oral. Los médicos deben estar alerta a la eosinofilia, el sarpullido vasculítico, el empeoramiento de síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas o la presentación de neuropatía en sus pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre SINGULAIR y estas afecciones subyacentes (*consulte la sección Reacciones adversas [6.2]*).

5.6 Fenilcetonuria

Se debe informar a los pacientes fenilcetonúricos que los comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg contienen fenilalanina (un componente del aspartamo), 0.674 y 0.842 mg por comprimido masticable de 4 mg y 5 mg respectivamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en un amplio abanico de afecciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices en ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en el ejercicio clínico. En la siguiente descripción de la experiencia de ensayos clínicos, se enumeran las reacciones adversas independientemente de la evaluación de causalidad.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y mayor que el placebo; incluida en el orden de frecuencia descendente) en ensayos clínicos controlados fueron: infección de las vías respiratorias superiores, fiebre, dolor de cabeza, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis, otitis.

Adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en aproximadamente 2950 pacientes adolescentes y adultos a partir de los 15 años de edad en ensayos clínicos. En ensayos clínicos controlados con placebo, se produjeron las siguientes experiencias adversas informadas con SINGULAIR en un porcentaje de pacientes mayor o igual al 1% y en una incidencia mayor que la que se produce en pacientes tratados con placebo:

Tabla 1. Experiencias adversas que se producen en $\geq 1\%$ de los pacientes con una incidencia mayor que la que se produce en pacientes tratados con placebo

	SINGULAIR 10 mg/día (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
<i>Cuerpo completo</i>		
Dolor abdominal	2.9	2.5
Astenia/fatiga	1.8	1.2
Fiebre	1.5	0.9
Traumatismos	1.0	0.8
<i>Trastornos del sistema digestivo</i>		
Dispepsia	2.1	1.1
Dolor de dientes	1.7	1.0
Gastroenteritis infecciosa	1.5	0.5
<i>Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	18.4	18.1
Mareos	1.9	1.4
<i>Trastornos del sistema respiratorio</i>		
Gripe	4.2	3.9
Tos	2.7	2.4
Congestión nasal	1.6	1.3
<i>Trastornos de la piel y anejos cutáneos</i>		
Sarpullido	1.6	1.2
<i>Experiencias de laboratorio adversas*</i>		
Aumento de ALT	2.1	2.0
Aumento de AST	1.6	1.2
Piuria	1.0	0.9

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

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

La tolerabilidad de SINGULAIR, cuando se administra como dosis única para la prevención de la EIB en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 15 años de edad, fue coherente con la tolerabilidad descrita previamente para SINGULAIR.

De manera 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 tratamiento prolongado, las experiencias adversas no cambiaron de manera significativa.

Pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 14 años

Se evaluó la seguridad de SINGULAIR en 476 pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad. De manera acumulativa, 289 pacientes fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 6 meses y 241 durante un año o más en ensayos clínicos. La tolerabilidad de SINGULAIR en el ensayo de eficacia pediátrica, doble ciego, el cual se prolongó durante 8 semanas, fue generalmente similar a la tolerabilidad del adulto. En pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad que recibieron SINGULAIR, se produjeron las siguientes reacciones con una frecuencia del $\geq 2\%$ y con más frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: faringitis, gripe, fiebre, sinusitis, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección vírica y laringitis. La frecuencia de las reacciones adversas menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo. Con tratamiento prolongado, las experiencias adversas no cambiaron de manera significativa.

En estudios que evalúan el índice de crecimiento, la tolerabilidad en estos pacientes pediátricos fue coherente con la descrita previamente para SINGULAIR. En un estudio doble ciego de 56 semanas de duración, en el cual se evaluó el índice de crecimiento en pacientes pediátricos de entre 6 y 8 años de edad que recibieron SINGULAIR, se produjeron las siguientes reacciones no observadas previamente

con el uso de SINGULAIR en este grupo etario, con una frecuencia del $\geq 2\%$ y con más frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: dolor de cabeza, rinitis (infecciosa), varicela, gastroenteritis, dermatitis atópica, bronquitis aguda, infección dental, infección cutánea y miopía.

Pacientes pediátricos asmáticos de entre 2 y 5 años

Se evaluó la seguridad de SINGULAIR en 573 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad en estudios de dosis múltiples y únicas. De manera acumulativa, 426 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 3 meses, 230 durante 6 meses o más y 63 pacientes durante un año o más en ensayos clínicos. En pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad que recibieron SINGULAIR, se produjeron las siguientes reacciones con una frecuencia del $\geq 2\%$ y con más frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, rinorrea, sinusitis, otitis, gripe, sarpullido, dolor de oído, gastroenteritis, eccema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

Pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 23 meses

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos asmáticos menores de 12 meses.

Se evaluó la seguridad de SINGULAIR en 175 pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses. La tolerabilidad de SINGULAIR en un estudio clínico, controlado con placebo, doble ciego, el cual se extendió durante 6 semanas, fue generalmente similar a la tolerabilidad en adultos y pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años de edad. En pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses que recibieron SINGULAIR, se produjeron las siguientes reacciones con una frecuencia del $\geq 2\%$ y con más frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: infección de las vías respiratorias superiores, sibilancia, otitis media, faringitis, amigdalitis, tos y rinitis. La frecuencia de las reacciones adversas menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo.

Adultos y adolescentes a partir de los 15 años de edad con rinitis alérgica estacional

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en ensayos clínicos con 2199 pacientes adolescentes y adultos a partir de los 15 años de edad. La tolerabilidad de SINGULAIR administrado una vez por día por la mañana o la noche fue similar a la del placebo. En ensayos clínicos controlados con placebo, se informó la siguiente reacción con SINGULAIR con una frecuencia del $\geq 1\%$ y en un índice mayor que el placebo: infección de las vías respiratorias superiores, un 1.9% de los pacientes que recibieron SINGULAIR en comparación con un 1.5% de pacientes que recibieron placebo. En un estudio clínico controlado con placebo de 4 semanas de duración, la tolerabilidad fue coherente con la que se observó en los estudios de 2 semanas de duración. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

Pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años con rinitis alérgica estacional

Se evaluó SINGULAIR en 280 pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años de edad en un estudio de seguridad, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, con una duración de 2 semanas. La tolerabilidad de SINGULAIR administrado una vez por día en la noche fue similar a la del placebo. En este estudio, se presentaron las siguientes reacciones con una frecuencia del $\geq 2\%$ y en una incidencia mayor que el placebo: dolor de cabeza, otitis media, faringitis e infección de las vías respiratorias superiores.

Adultos y adolescentes a partir de los 15 años con rinitis alérgica perenne

Se evaluó la seguridad de SINGULAIR en 3357 pacientes adultos y adolescentes a partir de los 15 años con rinitis alérgica perenne, de los cuales 1632 recibieron SINGULAIR en dos estudios clínicos de 6 semanas de duración. SINGULAIR administrado una vez por día tuvo una tolerabilidad coherente con la que se observó en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar a la del placebo. En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones con SINGULAIR con una frecuencia del $\geq 1\%$ y en una incidencia mayor que el placebo: sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza por sinusopatía, tos, epistaxis y alanina aminotransferasa (Alanine Aminotransferase, ALT) elevada. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

Pacientes pediátricos de entre 6 meses y 14 años con rinitis alérgica perenne

La seguridad en pacientes de entre 2 y 14 años de edad con rinitis alérgica perenne está respaldada por la seguridad en pacientes de entre 2 y 14 años de edad con rinitis alérgica estacional. La seguridad

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

en pacientes de entre 6 y 23 meses está respaldada por datos de estudios de eficacia, seguridad y farmacocinética sobre asma en esta población pediátrica y de estudios farmacocinéticos en adultos.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de SINGULAIR. Ya que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: aumento de diátesis hemorrágica, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia, infiltración eosinófila hepática.

Trastornos psiquiátricos: agitación que incluye comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, conductas y pensamientos suicidas (incluido el suicidio), temblores (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]*).

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios: epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: Se han informado casos de hepatitis colestásica, lesión hepática hepatocelular y lesión hepática de patrones mixtos en pacientes tratados con SINGULAIR. La mayoría de ellos se produjeron en combinación con otros factores de confusión, como el uso de otros medicamentos, o cuando SINGULAIR se administró en pacientes con una posibilidad subyacente de padecer enfermedades hepáticas como el consumo de alcohol u otras formas de hepatitis.

Trastornos de tejidos subcutáneos y de la piel: angioedema, hematomas, eritema multiforme, eritema nodular, prurito, urticaria.

Trastornos de los tejidos conjuntivos y osteomusculares: artralgia, mialgia, incluidos calambres musculares.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: edema.

Los pacientes que padecen asma y reciben tratamiento con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, la cual, en ocasiones, presenta características clínicas de vasculitis coherentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con corticoesteroides sistémicos. Generalmente, pero no siempre, estas reacciones se han asociado con la reducción del tratamiento con corticoesteroides por vía oral. Los médicos deben estar alerta a la eosinofilia, el sarpullido vasculítico, el empeoramiento de los síntomas pulmonares, las complicaciones cardíacas o la presentación de neuropatía en sus pacientes (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]*).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se necesita un ajuste de dosis cuando SINGULAIR se administra junto con teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina, warfarina, hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas, descongestivos e inductores de encima del citocromo P450 (Cytochrome enzyme inducers, CYP) (*consulte la sección Farmacología clínica [12.3]*).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de embarazo: No existen estudios adecuados ni bien controlados en los que hayan participado embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, SINGULAIR debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Efectos teratógenos: No se observó ningún indicio de teratogenicidad en ratas y conejos en dosis aproximadamente 100 y 110 veces más altas, respectivamente, que la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos basada en el área bajo la curva (area under the curve, AUC) (*consulte la sección Toxicología no clínica [13.2]*).

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

Durante la experiencia de comercialización mundial, rara vez se han notificado defectos congénitos de las extremidades en la descendencia de las mujeres tratadas con SINGULAIR durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres también tomaban otros medicamentos para el asma durante el embarazo. No se ha establecido una relación causal entre estas reacciones y SINGULAIR.

Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., mantiene un registro para controlar los resultados de embarazos de mujeres expuestas a SINGULAIR durante este período. Se recomienda a los pacientes y a los médicos que informen de cualquier exposición prenatal a SINGULAIR llamando al Registro de embarazos al 1-800-986-8999.

8.3 Madres en período de lactancia

Los estudios realizados en ratas han demostrado que el montelukast se excreta en la leche. No se sabe si se excreta en la leche humana. Debido a que existen numerosos fármacos que se excretan en la leche humana, se debe tener cautela al administrar SINGULAIR a una madre en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de SINGULAIR en estudios adecuados y bien controlados realizados en pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 14 años. Los perfiles de eficacia y seguridad de este grupo etario son similares a los observados en adultos (*consulte las secciones Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica, Poblaciones especiales [12.3] y Estudios clínicos [14.1]*).

La eficacia de SINGULAIR para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años y para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 14 años se extrapola a partir de la eficacia demostrada en pacientes de 15 años y mayores con rinitis alérgica al igual que la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones.

Se ha demostrado la seguridad de SINGULAIR comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos asmáticos de entre 2 y 5 años mediante datos adecuados y bien controlados (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). La eficacia de SINGULAIR en este grupo etario se extrapola a partir de la eficacia demostrada en pacientes asmáticos de 6 años y mayores y se basa en datos farmacocinéticos similares, al igual que la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones. La eficacia en este grupo etario está respaldada por las evaluaciones de eficacia exploratorias de un estudio amplio de seguridad bien controlada, realizado en pacientes de entre 2 y 5 años de edad.

Se ha demostrado la seguridad de SINGULAIR gránulos orales de 4 mg en pacientes pediátricos asmáticos de entre 12 y 23 meses en un análisis de 172 pacientes pediátricos, 124 de los cuales fueron tratados con SINGULAIR en un estudio controlado con placebo, doble ciego de 6 semanas de duración (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). La eficacia de SINGULAIR en este grupo etario se extrapola a partir de la eficacia demostrada en pacientes asmáticos de 6 años de edad y mayores 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, respaldado por los datos de eficacia de un ensayo de seguridad en el cual la eficacia fue una evaluación exploratoria.

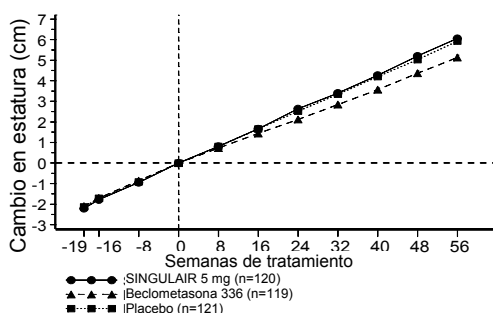
La seguridad de SINGULAIR comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg en pacientes pediátricos con rinitis alérgica de entre 2 y 14 años está respaldada por datos de estudios realizados en pacientes pediátricos asmáticos de dicho grupo etario. Un estudio de seguridad en pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años con rinitis alérgica estacional demostró una tolerancia similar (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). La seguridad de SINGULAIR gránulos orales de 4 mg en pacientes pediátricos de tan sólo 6 meses de edad que padecen rinitis alérgica perenne está respaldada por la extrapolación de datos de seguridad obtenidos en estudios realizados en pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses que padecen asma y de datos farmacocinéticos que comparan las exposiciones sistémicas en pacientes de dicho grupo etario con exposiciones sistémicas en adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses que padecen asma y de 6 meses que sufren de rinitis alérgica perenne. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 15 años con broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Índice de crecimiento en pacientes pediátricos

Se realizó un estudio de grupos paralelos distribuidos al azar, controlado con placebo, activo, doble ciego, multicéntrico, de 56 semanas de duración, para evaluar el efecto de SINGULAIR en el índice de crecimiento en 360 pacientes con asma leve, de entre 6 y 8 años de edad. Los grupos de tratamiento recibieron SINGULAIR 5 mg una vez por día, placebo y dipropionato de beclometasona administrado en dosis de 168 mcg dos veces por día con un dispositivo espaciador. Para cada sujeto, se definió un índice de crecimiento como la pendiente de un ajuste de línea de regresión lineal para las medidas de estatura durante 56 semanas. La comparación principal fue la diferencia en los índices de crecimiento entre los grupos que recibieron SINGULAIR y placebo. Los índices de crecimiento, expresados en media de mínimos cuadrados (least-squares, LS) (CI de 95 %) en cm/año, para los grupos de tratamiento que recibieron SINGULAIR, placebo y beclometasona fueron 5.67 (5.46, 5.88), 5.64 (5.42, 5.86) y 4.86 (4.64, 5.08), respectivamente. Las diferencias de los índices de crecimiento, expresadas en media de mínimos cuadrados (LS) (CI de 95 %), en cm/año, para los grupos de tratamiento de 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. En la FIGURA 1 se observa el índice de crecimiento (expresado como el cambio en la media de estatura con el tiempo) para cada grupo de tratamiento.

Figura 1: Cambio en estatura (cm) desde la visita de distribución al azar según la semana programada (Media del grupo de tratamiento ± error estándar* de la media)



*Los errores estándar de la media del grupo de tratamiento en el cambio en estatura son demasiado pequeños para ser visibles en la gráfica.

8.5 Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en estudios clínicos de montelukast, 3.5 % tenían 65 años de edad y más, y 0.4 % tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia en estos sujetos en comparación con sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad. El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una dosis oral única de 10 mg de montelukast son similares en adultos ancianos y más jóvenes. La semivida en plasma del montelukast es ligeramente más prolongada en los ancianos. No se requiere un ajuste de dosificación en los ancianos.

8.6 Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosificación en pacientes que padecen insuficiencia hepática de leve a moderada (consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).

8.7 Insuficiencia renal

No se recomienda realizar un ajuste de dosificación en pacientes que padecen insuficiencia renal (consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).

10 SOBREDOSIS

No se produjeron muertes posteriores a la administración de dosis orales únicas de montelukast hasta un máximo de 5000 mg/kg en ratones (la exposición estimada fue aproximadamente de 335 y 210 veces el AUC para adultos y crías, respectivamente, en la dosis oral diaria recomendada máxima) y ratas (la exposición estimada fue aproximadamente de 230 y 145 veces el AUC para adultos y crías, respectivamente, en la dosis oral diaria recomendada máxima).

No existe información específica disponible sobre el tratamiento de sobredosis de SINGULAIR. En estudios de asma crónico, se administró montelukast en dosis de hasta 200 mg/día para pacientes adultos durante 22 semanas y, en estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día para pacientes durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas importantes a nivel clínico. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, quitar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear el control clínico e iniciar terapia de apoyo, si así se requiere.

Hubo informes de sobredosis aguda en estudios clínicos y experiencias posteriores a la comercialización con SINGULAIR. Éstos incluyen informes en adultos y niños con una dosis de hasta 1000 mg. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron coherentes con la tolerabilidad en pacientes adultos y pediátricos. No se produjeron experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Las experiencias adversas que se produjeron con más frecuencia fueron coherentes con la tolerabilidad de SINGULAIR e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómitos e hiperactividad psicomotriz.

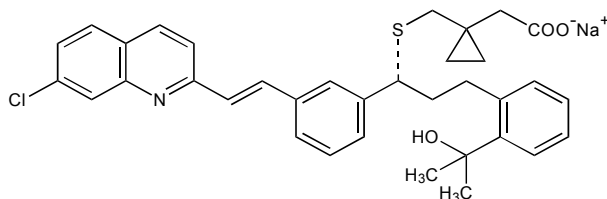
No se sabe si montelukast se elimina mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

El sodio de montelukast, el principio activo en SINGULAIR, es un antagonista receptor de leucotrienos oralmente activo y selectivo que inhibe el receptor de cisteinil-leucotrieno₁, (cysteinyl leukotriene, CysLT₁).

El sodio de montelukast se describe químicamente como [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinilo)etenilo]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ácido ciclopropanoacético, sal monosódica.

La fórmula empírica es C₃₅H₃₅ClNNaO₃S, y su peso molecular es 608.18. La fórmula estructural es:



El sodio de montelukast es un polvo higroscópico, ópticamente activo, de blanco a blanquecino. Se disuelve fácilmente en etanol, metanol y agua, y casi no se disuelve en acetonitrilo.

Cada comprimido recubierto SINGULAIR de 10 mg contiene 10.4 mg de sodio de montelukast, lo que equivale a 10 mg de montelukast y los siguientes principios inactivos: celulosa microcristalina, lactosa monohidratada (89.3 mg), sodio croscarmeloso, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico. El recubrimiento contiene: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y cera de carnauba.

Cada comprimido masticable de SINGULAIR de 4 mg y 5 mg contiene 4.2 y 5.2 mg de sodio de montelukast, respectivamente, que equivalen a 4 mg y 5 mg de montelukast, respectivamente. Ambos contienen los siguientes principios inactivos: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, óxido de hierro rojo, sodio croscarmeloso, esencia de cereza, aspartamo y estearato de magnesio.

Cada paquete de gránulos orales de SINGULAIR de 4 mg contiene 4.2 mg de sodio de montelukast, que equivalen a 4 mg de montelukast. La formulación de los gránulos orales contiene los siguientes principios inactivos: manitol, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los cisteinil-leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y se liberan desde diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de los cisteinil-leucotrienos (CysLT). El receptor de CysLT tipo 1 ($CysLT_1$) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluidas las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células pro-inflamatorias (incluidos los eosinófilos y determinadas células madre mieloides). Se han correlacionado los CysLT 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 CysLT se liberan de la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno durante las reacciones de la fase temprana y tardía, y se asocian con síntomas de la rinitis alérgica.

Montelukast es un compuesto activado oralmente que se une con gran afinidad y selectividad al receptor de $CysLT_1$ (en vez de a otros receptores importantes a nivel farmacológico de las vías respiratorias, como los receptores adrenérgicos β , colinérgicos o de prostanoides). El montelukast inhibe las acciones fisiológicas del LTD_4 en el receptor de $CysLT_1$ sin ninguna actividad agonista.

12.2 Farmacodinámica

El montelukast causa la inhibición de los receptores del cisteinil-leucotrieno de las vías respiratorias según lo demuestra la capacidad de inhibir la broncoconstricción debido al LTD_4 inhalado en los pacientes asmáticos. Las dosis de 5 mg causan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por el LTD_4 . En un estudio de grupos cruzados y controlado con placebo ($n = 12$), SINGULAIR inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y tardía debido a la exposición a un antígeno en un 75% y un 57%, respectivamente.

Se estudió el efecto de SINGULAIR en eosinófilos en la sangre periférica en ensayos clínicos. En pacientes asmáticos mayores de 2 años que recibieron SINGULAIR, se evidenció una reducción en la media del recuento de eosinófilos en la sangre periférica de entre 9% y 15%, en comparación con el placebo, en los períodos de tratamiento doble ciego. En pacientes que padecen rinitis alérgica estacional mayores de 15 años de edad que recibieron SINGULAIR, se evidenció un aumento medio del 0.2% en el recuento de eosinófilos en la sangre periférica, en comparación con un aumento medio del 12.5% en pacientes tratados con placebo, en los períodos de tratamiento con ocultación doble; esto refleja una diferencia media del 12.3% a favor de SINGULAIR. No se conoce la relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos de montelukast evidenciados en los ensayos clínicos (*consulte la sección Estudios clínicos [14]*).

12.3 Farmacocinética

Absorción

El montelukast se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de la administración de un comprimido recubierto de 10 mg a adultos en ayunas, el pico medio de concentración plasmática de montelukast ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó en un plazo de entre 3 y 4 horas ($T_{m\acute{a}x}$). La biodisponibilidad oral media es de 64%. La biodisponibilidad oral y $C_{m\acute{a}x}$ no se ven influenciadas por una comida estándar ingerida por la mañana.

En el caso de los comprimidos masticables de 5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ media se alcanza entre 2 y 2.5 horas después de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es de 73% en ayunas en comparación con 63% cuando se administra con una comida estándar ingerida por la mañana.

En el caso de los comprimidos masticables de 4 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ media se alcanza 2 horas después de la administración a pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años en ayunas.

La formulación de los gránulos orales de 4 mg es bioequivalente a los comprimidos masticables de 4 mg cuando se administra en adultos en ayunas. La coadministración de la formulación de gránulos orales con puré de manzanas no tuvo un efecto importante a nivel clínico en la farmacocinética de montelukast. Una comida con alto contenido graso por la mañana no afectó al AUC de los gránulos orales de montelukast. Sin embargo, la comida redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 35% y prolongó la $T_{m\acute{a}x}$ de 2.3 ± 1.0 horas a 6.4 ± 2.9 horas.

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

Se demostró la seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes asmáticos en ensayos clínicos en los que se administraron formulaciones de comprimidos masticables de 5 mg y comprimidos recubiertos de 10 mg por la noche, independientemente de la hora de ingesta de alimentos. También se demostró la seguridad de SINGULAIR en pacientes asmáticos en ensayos clínicos en los que se administraron formulaciones de gránulos orales de 4 mg y comprimidos masticables de 4 mg por la noche, independientemente de la hora de ingesta de alimentos. Se demostró la seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes con rinitis alérgica estacional en ensayos clínicos en los que se administraron comprimidos recubiertos de 10 mg por la mañana o por la noche, independientemente de la hora de ingesta de alimentos.

No se ha evaluado la farmacocinética comparativa de montelukast cuando se administra en dos comprimidos masticables de 5 mg en comparación con un comprimido recubierto de 10 mg.

Distribución

El montelukast se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%. El volumen de equilibrio dinámico de montelukast es de un promedio de entre 8 y 11 litros. Los estudios en ratas con montelukast marcado radiactivamente indican una distribución mínima en la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material marcado radiactivamente 24 horas posteriores a la dosis fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Metabolismo

El montelukast se metaboliza en gran medida. En estudios con dosis terapéuticas, no se detectan las concentraciones plasmáticas de metabolitos de montelukast en equilibrio dinámico en pacientes adultos y pediátricos.

Estudios *in vitro* en los que se utilizan microsomas hepáticos humanos indican que CYP3A4 y 2C9 están involucrados en el metabolismo de montelukast. No se han realizado estudios clínicos para investigar el efecto de inhibidores conocidos de CYP3A4 (p. ej., cetoconazol, eritromicina) o 2C9 (p. ej., fluconazol) en la farmacocinética de montelukast. Según resultados *in vitro* hallados en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben a CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ni 2D6 (consulte las secciones *Interacciones farmacológicas* [7] y *Farmacología clínica, Interacciones fármaco-fármaco* [12.3]). Estudios *in vitro* han demostrado que el montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacciones fármaco-fármaco que involucra a montelukast y rosiglitazona (un representante del sustrato en investigación de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8) demostraron que el montelukast no inhibe a CYP2C8 *in vivo* y, por lo tanto, no se prevé que altere el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (consulte las secciones *Interacciones farmacológicas* [7] y *Farmacología clínica, Interacciones fármaco-fármaco* [12.3]).

Eliminación

La eliminación plasmática de montelukast es de un promedio de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast marcado radiactivamente, se recuperó el 86% de la radiactividad en la obtención de muestras de materia fecal de 5 días y se recuperó < 0.2% en la orina. Junto con las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, esto indica que el montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente a través de la bilis.

En varios estudios, la semivida plasmática media del montelukast varía desde 2.7 hasta 5.5 horas en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética de montelukast es casi lineal para las dosis orales de hasta 50 mg. Durante la administración de la dosis diaria única con montelukast de 10 mg, hay poca acumulación del fármaco original en plasma (14%).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática Los pacientes que padecen insuficiencia hepática de leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis han experimentado un metabolismo reducido de montelukast que ocasiona un AUC de montelukast medio superior de 41% (CI de 90% = 7%, 85%) después de una dosis única de 10 mg. La eliminación de montelukast se prolongó apenas en comparación con la de sujetos sanos (semivida media: 7.4 horas). No se necesitó un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de SINGULAIR en pacientes que padecen deficiencias hepáticas más graves o hepatitis.

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

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

Sexo: La farmacocinética de montelukast es similar en hombres y mujeres.

Raza: No se han estudiado las diferencias en la farmacocinética según la raza.

Pacientes pediátricos y adolescentes: Los estudios de farmacocinética evaluaron la exposición sistémica de la formulación de gránulos orales de 4 mg en pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses, comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años, comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años, y comprimidos recubiertos de 10 mg en adultos jóvenes y adolescentes de ≥ 15 años de edad.

El perfil de la concentración plasmática de montelukast después de la administración de un comprimido recubierto de 10 mg es similar en adolescentes de ≥ 15 años y en adultos jóvenes. Se recomienda el uso de comprimidos recubiertos de 10 mg en pacientes de ≥ 15 años.

La exposición sistémica media de los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años y de comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad es similar a la exposición sistémica media del comprimido recubierto de 10 mg en adultos. Se deben usar los comprimidos masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años, y los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años.

En el caso de niños de 6 a 11 meses, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de montelukast fueron superiores a aquellas observadas en adultos. Según los análisis de la población, el AUC medio (4296 ng·hr/ml [intervalo de 1200 a 7153]) fue un 60% superior y la $C_{m\acute{a}x}$ media (667 ng/ml [intervalo de 201 a 1058]) fue un 89% superior a aquellas observadas en adultos (AUC medio 2689 ng·hr/ml [intervalo de 1521 a 4595]) y una $C_{m\acute{a}x}$ media (353 ng/ml [intervalo de 180 a 548]). La exposición sistémica en niños de entre 12 y 23 meses fue menos variable, pero aún superior que aquella observada en adultos. El AUC medio (3574 ng·hr/ml [intervalo de 2229 a 5408]) fue un 33% superior y la $C_{m\acute{a}x}$ media (562 ng/ml [intervalo de 296 a 814]) fue un 60% superior a aquellas observadas en adultos. La seguridad y tolerabilidad de montelukast en un estudio de farmacocinética de una dosis única en el cual participaron 26 niños de entre 6 y 23 meses fueron similares a aquellas de pacientes mayores de dos años (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). La formulación de gránulos orales de 4 mg se debe usar en pacientes pediátricos de entre 12 y 23 meses para el tratamiento del asma, o en pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne. Dado que la formulación de gránulos orales de 4 mg es bioequivalente a los comprimidos masticables de 4 mg, también se puede utilizar como una formulación alternativa a los comprimidos masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad.

Interacciones farmacológicas

Teofilina, prednisona y prednisolona: Se ha administrado SINGULAIR con otras terapias utilizadas comúnmente en la profilaxis y el tratamiento prolongado del asma sin un aumento aparente de las reacciones adversas. En estudios de la interacción farmacológica, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos importantes a nivel clínico en la farmacocinética de los siguientes fármacos: teofilina, prednisona y prednisolona.

El montelukast en una dosis de 10 mg administrada una vez por día a un equilibrio dinámico farmacocinético no causó cambios importantes a nivel clínico en la cinética de una dosis intravenosa única de teofilina (predominantemente, un sustrato citocromo P450 [CYP] 1A2). El montelukast en dosis de ≥ 100 mg administradas a un equilibrio dinámico farmacocinético no causó ningún cambio importante a nivel clínico en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona después de la administración de prednisona oral o prednisolona intravenosa.

Anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina: En estudios de la interacción farmacológica, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos importantes a nivel clínico en la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg/etinilestradiol 35 mcg), terfenadina, digoxina y warfarina. El montelukast en dosis de ≥ 100 mg diarias a un equilibrio dinámico farmacocinético no alteró significativamente las concentraciones plasmáticas de ningún componente de los anticonceptivos orales que contienen noretindrona 1 mg/etinilestradiol 35 mcg. El

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

montelukast en una dosis de 10 mg administrada una vez por día a un equilibrio dinámico farmacocinético no cambió el perfil de las concentraciones plasmáticas de la terfenadina (un sustrato de CYP3A4) o fexofenadina, el metabolito carboxilado, ni prolongó el intervalo QTc después de la coadministración con 60 mg de terfenadina dos veces por día; no cambió el perfil farmacocinético ni la excreción urinaria de la digoxina inmunorreactiva; no cambió el perfil farmacocinético de la warfarina (principalmente un sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) ni influyó en el efecto de una dosis única oral de 30 mg de warfarina en tiempo de protrombina o del índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR).

Hormonas tiroideas, hipnotizadores sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas y descongestivos: A pesar de que no se realizaron estudios de interacciones específicos, se utilizó SINGULAIR de manera concomitante con una amplia variedad de fármacos recetados comúnmente en estudios clínicos sin evidencia de interacciones clínicas adversas. Estos medicamentos incluían hormonas tiroideas, hipnotizadores sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas y descongestivos.

Inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYP): Los fenobarbitúricos, que inducen el metabolismo hepático, redujeron el área debajo de la curva (AUC) de concentración plasmática de montelukast en aproximadamente un 40% después de una dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda ningún ajuste de dosis de SINGULAIR. Es razonable utilizar un control clínico adecuado cuando se coadministran inductores de la enzima de CYP, como los fenobarbitúricos o rifampicina, con SINGULAIR.

El montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 *in-vitro*. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción farmacológica que involucra a montelukast y rosiglitazona (un representante del sustrato en investigación de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8) en 12 individuos sanos demostraron que no se alteró la farmacocinética de la rosiglitazona cuando se coadministran esos fármacos, lo que indica que montelukast no inhibe a CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, no se prevé que montelukast altere el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (por ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se observó evidencia de tumorigenia en estudios de carcinogenia de 2 años en ratas Sprague Dawley o 92 semanas en ratones con dosis orales administradas por sonda 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, en la dosis oral diaria máxima recomendada. La exposición estimada en ratones fue de aproximadamente 45 y 25 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a una dosis oral diaria máxima recomendada.

El montelukast no demostró evidencia de actividad clastogénica ni mutágena en los siguientes análisis: el análisis de mutagenia microbiana, el análisis de mutagenia de células de mamíferos V-79, el análisis de elución alcalina en hepatocitos de ratas, el análisis de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino y el análisis de aberración cromosómica de la médula ósea de ratones *in vivo*.

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

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Estudios de toxicología reproductiva

No se observó teratogenia con dosis orales de hasta 400 mg/kg/día y 300 mg/kg/día en ratas y conejos, respectivamente. Estas dosis fueron de aproximadamente 100 y 110 veces la dosis oral diaria

máxima recomendada en adultos, respectivamente, según las AUC. El montelukast atraviesa la placenta después de la administración de la dosis oral en ratas y conejos (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Asma

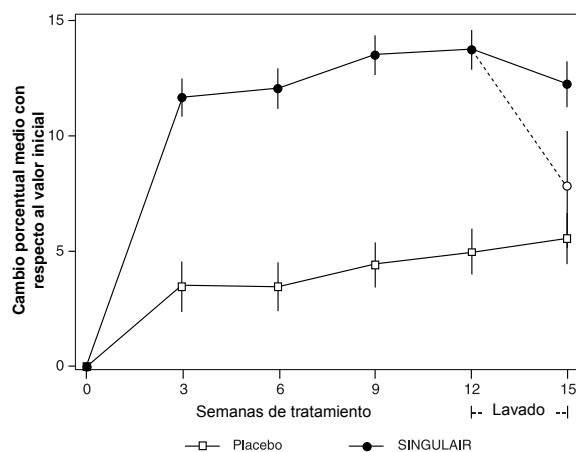
Adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores

Los ensayos clínicos en los que participaron adultos y adolescentes mayores de 15 años demostraron que no existen beneficios clínicos adicionales de las dosis únicas diarias de montelukast superiores a 10 mg.

Se demostró la eficacia de SINGULAIR para el tratamiento prolongado del asma en adultos y adolescentes a partir de los 15 años de edad en dos ensayos de diseño similar (uno multinacional y uno estadounidense), distribuidos al azar, doble ciego y controlados con placebo. Dichos estudios se extendieron durante 12 semanas y contaron con la participación de 1576 pacientes (de los cuales 795 fueron tratados con SINGULAIR, 530 recibieron placebo y 251, el tratamiento activo de referencia). La mediana de edad fue 33 años (con individuos de entre 15 y 85 años); el 56.8% de los participantes fueron mujeres, mientras que el 43.2% fueron hombres. En cuanto a la distribución étnica y racial en estos estudios, el 71.6% de los participantes pertenecían a la raza blanca, el 17.7% era hispanoamericano, el 7.2% era de otros orígenes y el 3.5% pertenecía a la raza negra. Los pacientes padecían asma leve o moderada y no fumaban. Requerían aproximadamente 5 disparos de agonista β inhalado por día, según fuera necesario. Los pacientes tenían un porcentaje inicial promedio de volumen espiratorio máximo anticipado en 1 segundo ([Forced Expiratory Flow, FEV₁]) de 66% (rango aproximado de 40 a 90%). Los criterios coprimales de valoración en estos ensayos fueron el FEV₁ y los síntomas diurnos del asma. En ambos estudios, una vez transcurridas 12 semanas, se suministró placebo durante tres semanas más a un subconjunto de pacientes que habían estado recibiendo SINGULAIR. Estas 3 semanas correspondieron a un tratamiento doble ciego para evaluar los posibles efectos rebote.

En la FIGURA 2, se observan los resultados del ensayo estadounidense sobre el criterio principal de valoración, FEV₁ matutino₁, expresado como un cambio porcentual promedio con respecto al valor inicial promediado durante el período de 12 semanas de tratamiento. En comparación con el placebo, el tratamiento con un comprimido SINGULAIR de 10 mg diario por la noche resultó en un aumento estadísticamente significativo en el cambio porcentual promedio del FEV₁ con respecto al valor inicial (cambio del 13.0% en el grupo tratado con SINGULAIR en comparación con el cambio del 4.2% en el grupo que recibió placebo, $p < 0.001$). El cambio del FEV₁ con respecto al valor inicial con SINGULAIR fue de 0.32 litros en comparación con 0.10 litros con placebo, que corresponde a una diferencia entre grupos de 0.22 litros ($p < 0.001$, CI de 95% 0.17 litros, 0.27 litros). Los resultados del ensayo multinacional sobre el FEV₁ fueron similares.

Figura 2: Cambio porcentual promedio del FEV₁ con respecto al valor inicial
(Ensayo estadounidense: SINGULAIR N = 406; placebo N = 270)
(Modelo de ANOVA)



En la TABLA 2, se observa el efecto de SINGULAIR en los criterios de valoración principal y secundaria, representados por el estudio multinacional. Los resultados sobre estos criterios de valoración fueron similares en el estudio estadounidense.

Tabla 2: Efecto de SINGULAIR en los criterios de valoración principal y secundaria en un ensayo multinacional controlado con placebo (modelo de ANOVA)

Criterios de valoración	SINGULAIR			Placebo		
	N	Valor inicial	Cambio medio desde el valor inicial	N	Valor inicial	Cambio medio desde el valor inicial
Síntomas diurnos del asma (escala de 0 a 6)	372	2.35	-0.49*	245	2.40	-0.26
β-agonista (disparos diarios)	371	5.35	-1.65*	241	5.78	-0.42
PEFR matutino (L/min)	372	339.57	25.03*	244	335.24	1.83
PEFR nocturno (L/min)	372	355.23	20.13*	244	354.02	-0.49
Cantidad de veces que se despierta durante la noche (por semana)	285	5.46	-2.03*	195	5.57	-0.78

* p < 0.001, comparado con el placebo

En ambos estudios se evaluó el efecto de SINGULAIR en respuestas secundarias, incluidas las crisis asmáticas (utilización de recursos de salud como una visita al consultorio médico, la sala de emergencias o un hospital sin cita previa, o el tratamiento con corticoesteroides por vía oral, intravenosa o intramuscular), y la administración de corticoesteroides por vía oral como medicamento de rescate del asma. En el estudio multinacional, una cantidad significativamente menor de pacientes (el 15.6%) que recibieron SINGULAIR presentaron crisis asmáticas en comparación con los pacientes que recibieron placebo (27.3%, p < 0.001). En el estudio estadounidense, el 7.8% de pacientes que recibió SINGULAIR y el 10.3% que recibió placebo presentaron crisis asmáticas; sin embargo, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue importante (p = 0.334). En el estudio multinacional, a una cantidad significativamente menor de pacientes (el 14.8%) que recibieron SINGULAIR se les indicó corticoesteroides por vía oral como medicamento de rescate del asma en comparación con los pacientes que recibieron placebo (25.7%, p < 0.001). En el estudio estadounidense, al 6.9% de pacientes que recibió SINGULAIR y al 9.9% que recibió placebo se les indicó corticoesteroides por vía oral como medicamento de rescate del asma; sin embargo, la diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue importante (p = 0.196).

Inicio de la acción y mantenimiento de los efectos

En cada ensayo controlado con placebo donde participaron adultos, el efecto del tratamiento con SINGULAIR, medido con parámetros diarios de la tarjeta diaria, incluidos los puntajes de síntomas, el uso del agonista β "según sea necesario" y mediciones del índice de flujo máximo espiratorio (peak

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

expiratory flow rate, PERF), se logró después de la primera dosis y se mantuvo durante el intervalo de administración (24 horas). No se observaron cambios importantes en el efecto del tratamiento durante la administración nocturna diaria continua en ensayos de extensión no controlados con placebo durante un año. La suspensión de SINGULAIR en pacientes asmáticos después de 12 semanas de uso continuo no causó una agudización de la afección por rebote.

Pacientes pediátricos asmáticos de entre 6 y 14 años

Se demostró la eficacia de SINGULAIR en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años en un ensayo controlado con placebo y doble ciego. Dicho ensayo tuvo una duración de 8 semanas y contó con la participación de 336 pacientes (201 fueron tratados con SINGULAIR y 135 con placebo), quienes usaron un agonista β inhalado “según fuera necesario”. Los pacientes presentaron un FEV₁ porcentual promedio inicial anticipado del 72% (aproximadamente un rango de 45 a 90%) y requerían un promedio diario de agonista β inhalado de 3.4 disparos de albuterol. Aproximadamente el 36% de los pacientes recibía corticoesteroides inhalados. La mediana de edad fue 11 años (con individuos de entre 6 y 15 años); el 35.4% de los participantes eran niñas, mientras que el 64.6% eran niños. En cuanto a la distribución étnica y racial del estudio, el 80.1% de los participantes pertenecían a la raza blanca, el 12.8% pertenecía a la raza negra, el 4.5% era hispanoamericano y el 2.7% era de otros orígenes.

En comparación con el placebo, el tratamiento con un comprimido masticable diario de SINGULAIR de 5 mg dio lugar a una mejora importante en el cambio porcentual matutino del FEV₁ con respecto al valor inicial (8.7% de los pacientes del grupo tratados con SINGULAIR contra un cambio del 4.2% con respecto al valor inicial en el grupo tratado con placebo, $p < 0.001$). Hubo una disminución importante en el cambio porcentual promedio en el uso diario del agonista β inhalado “según fuera necesario” (una disminución del 11.7% con respecto al valor inicial en el grupo tratado con SINGULAIR contra un aumento del 8.2% con respecto al valor inicial en el grupo tratado con placebo $p < 0.05$). Este efecto representa una disminución media del valor inicial de 0.56 y 0.23 disparos diarios para los grupos que recibieron montelukast y placebo, respectivamente. Los análisis de los subgrupos indican que los pacientes pediátricos menores, de entre 6 y 11 años, presentaron resultados de eficacia que pueden compararse con aquellos logrados en pacientes pediátricos mayores, de entre 12 y 14 años.

Al igual que en los estudios realizados en adultos, no se observaron cambios importantes en el efecto del tratamiento durante la administración diaria continua en un ensayo de extensión de etiqueta abierta sin un grupo tratado con placebo concomitante hasta durante 6 meses.

Pacientes pediátricos asmáticos de entre 2 y 5 años

La eficacia de SINGULAIR para el tratamiento prolongado del asma en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años se analizó en un estudio de tolerabilidad y seguridad controlado con placebo, el cual se extendió durante un período de 12 semanas. Participaron 689 pacientes, de los cuales 461 fueron tratados con SINGULAIR. La mediana de edad fue 4 años (con individuos de entre 2 y 6 años); el 41.5% de los participantes fueron niñas, mientras que el 58.5% fueron niños. En cuanto a la distribución étnica y racial del estudio, el 56.5% de los participantes pertenecían a la raza blanca, el 20.9% era hispanoamericano, el 14.4% era de otros orígenes y el 8.3% pertenecía a la raza negra.

Si bien el objetivo principal era determinar la seguridad y tolerabilidad de SINGULAIR en este grupo etario, el estudio constó de evaluaciones de eficacia exploradora, incluidos las puntuaciones de síntomas de asma diurnos y nocturnos, uso de β agonistas β , corticoesteroides por vía oral como medicamento de rescate y la evaluación general del médico. Los descubrimientos de dichas evaluaciones de eficacia exploradora, junto con la farmacocinética y la extrapolación de los datos de eficacia de pacientes mayores, respaldan la conclusión general que indica que SINGULAIR es eficaz como tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de entre 2 y 5 años.

Efectos en pacientes que reciben corticoesteroides inhalados concomitantes

En diferentes ensayos realizados en adultos, se evaluó la capacidad de SINGULAIR como fármaco adicional al efecto clínico de los corticoesteroides inhalados y para permitir la disminución progresiva del uso de corticoesteroides inhalados al utilizarse conjuntamente.

En un ensayo de grupos paralelos distribuidos al azar ($n = 226$) y controlado con placebo participaron adultos con asma estable, cuyo promedio de FEV₁ era aproximadamente del 84% respecto del valor anticipado, quienes con anterioridad se mantenían con diferentes corticoesteroides inhalados (administrados por medio de aerosoles de dosis medidas o inhaladores de polvo seco). La mediana de

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

edad fue 41.5 años (con individuos de entre 16 y 70 años); el 52.2% de los participantes eran mujeres y el 47.8%, hombres. En cuanto a la distribución étnica y racial del estudio, el 92.0% de los participantes pertenecían a la raza blanca, el 3.5% pertenecía a la raza negra, el 2.2% era hispanoamericano y el 2.2% de origen asiático. Los tipos de corticoesteroides inhalados y los requisitos iniciales medios incluyeron dipropionato de beclometasona (dosis promedio: 1203 mcg/día), acetónido de triamcinolona (dosis media: 2004 mcg/día), flunisolida (dosis media: 1971 mcg/día), propionato de fluticasona (dosis media: 1083 mcg/día) o budesonida (dosis media: 1192 mcg/día). Algunos de estos fármacos eran formulaciones no aprobadas en los Estados Unidos y las dosis expresadas pueden no ser las reales. Los requisitos de corticoesteroides inhalados anteriores al estudio se redujeron en aproximadamente un 37% durante un período continuo de entre 5 y 7 semanas de administración de placebo, diseñado para ajustar la dosis de los pacientes a la mínima dosis eficaz de corticoesteroide inhalado. El tratamiento con SINGULAIR dio lugar a una reducción adicional de 47% en la dosis promedio de corticoesteroides inhalados, en comparación con la reducción media del 30% en el grupo que recibió placebo durante un período de tratamiento activo de 12 semanas de duración ($p \leq 0.05$). Se desconoce si los resultados de este estudio pueden generalizarse para pacientes asmáticos que requieren dosis más elevadas de corticoesteroides inhalados o sistémicos.

En otro ensayo de grupos paralelos distribuidos al azar ($n = 642$) y controlado con placebo realizado en una población similar de pacientes adultos que anteriormente se mantenían con corticoesteroides inhalados (336 mcg/día de beclometasona), pero no estaban controlados de manera adecuada, el tratamiento con SINGULAIR sumado a la beclometasona dio lugar a mejoras significativas desde el punto de vista estadístico en el FEV₁ en comparación con aquellos pacientes que continuaron el tratamiento con beclometasona únicamente o aquellos que suspendieron la toma de este fármaco y comenzaron un tratamiento sólo con montelukast o placebo durante las últimas 10 semanas del período de tratamiento con ocultación, el cual tuvo una duración de 16 semanas. En los pacientes que fueron distribuidos al azar a grupos de tratamiento con beclometasona, el control del asma fue significativamente mejor desde el punto de vista estadístico que en aquellos pacientes que integraron los grupos que recibieron sólo SINGULAIR o placebo según lo indicado por el FEV₁, los síntomas diurnos del asma, el PEF_R, los episodios de despertar nocturno a causa del asma y los requisitos de agonistas β "según fuera necesario".

En el caso de pacientes adultos asmáticos y con una sensibilidad documentada a la aspirina, la mayoría de los cuales recibían corticoesteroides inhalados o por vía oral concomitantes, un ensayo de grupos paralelos distribuidos al azar, el cual se extendió durante 4 semanas ($n = 80$) demostró que la administración de SINGULAIR en comparación con el placebo dio lugar a una mejora importante de los parámetros de control del asma. La magnitud del efecto de SINGULAIR en pacientes con sensibilidad a la aspirina fue similar al efecto observado en la población general de pacientes asmáticos estudiada. Hasta el momento, no se ha evaluado el efecto de SINGULAIR en la respuesta del broncoconstrictor a la aspirina o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina [consulte la sección *Advertencias y precauciones* (5.3)].

14.2 Broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB)

Broncoconstricción inducida por el ejercicio. Administración de dosis única (adultos y adolescentes a partir de los 15 años)

Se investigó la eficacia de SINGULAIR de 10 mg administrado como dosis única 2 horas antes de hacer ejercicio para la prevención de la EIB en tres estudios (multinacionales y estadounidenses) con grupos cruzados, doble ciego, controlados con placebo, cuyos participantes fueron distribuidos al azar. Participaron 160 pacientes en total, entre adultos y adolescentes, desde los 15 años de edad con EIB. La prueba con ejercicio se realizó 2 horas, 8.5 horas o 12 horas y 24 horas después de la administración de una dosis única del fármaco del estudio (SINGULAIR de 10 mg o placebo). El criterio de valoración principal fue la caída porcentual máxima media del FEV₁ después de la prueba con ejercicio posterior a la dosis administrada a las 2 horas en los tres estudios (estudio A, estudio B y estudio C). En el estudio A, una dosis única de SINGULAIR 10 mg demostró un beneficio de protección importante desde el punto de vista estadístico contra la EIB al administrarse 2 horas antes del ejercicio. Algunos pacientes estuvieron protegidos contra la EIB 8.5 y 24 horas tras la administración. Sin embargo, esto no se cumplió en todos los casos. En la TABLA 3 se observan los resultados de la caída porcentual máxima

media del estudio A en cada plazo de evaluación. También representan los resultados de los otros dos estudios.

Tabla 3: Caída porcentual máxima media del FEV₁ posterior a la prueba con ejercicio en el estudio A (N = 47)
(Modelo de ANOVA)

Hora de la prueba con ejercicio posterior a la administración del medicamento	Caída porcentual máxima media del FEV ₁ *		Porcentaje de diferencia del tratamiento para SINGULAIR en comparación con placebo (CI de 95%)*
	SINGULAIR	Placebo	
2 horas	13	22	-9 (-12, -5)
8.5 horas	12	17	-5 (-9, -2)
24 horas	10	14	-4 (-7, -1)

*Media de mínimos cuadrados

No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento prolongado del asma prevenga episodios agudos de EIB. No se ha establecido la eficacia de SINGULAIR para la prevención de la EIB en pacientes menores de 15 años.

En un estudio doble ciego y con grupos paralelos distribuidos al azar, de 12 semanas de duración, en el que participaron 110 adultos y adolescentes asmáticos a partir de los 15 años, con un porcentaje de FEV₁ de valor inicial medio de 83% respecto del valor anticipado y con una agudización documentada del asma inducida por el ejercicio, el tratamiento con SINGULAIR de 10 mg administrado en una dosis diaria única por la noche dio lugar a una importante reducción desde el punto de vista estadístico en la caída porcentual máxima media del FEV₁ y en el tiempo medio de recuperación dentro del 5% del FEV₁ anterior al ejercicio. La prueba con ejercicio se realizó al finalizar el intervalo de administración (es decir, de 20 a 24 horas posteriores a la dosis anterior). Este efecto se mantuvo durante el período de tratamiento de 12 semanas, lo cual indica que no se presentó tolerancia. Sin embargo, SINGULAIR no evitó un deterioro importante desde el punto de vista clínico de la caída porcentual máxima del FEV₁ posterior al ejercicio (es decir, una disminución de $\geq 20\%$ con respecto al valor inicial previo al ejercicio) en el 52% de los pacientes estudiados. En un estudio separado con grupos cruzados realizado en adultos, se observó un efecto similar después de la administración de dos dosis diarias de 10 mg de SINGULAIR.

En pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años, a quienes se administraron comprimidos masticables de 5 mg, un estudio de grupos cruzados de 2 días de duración demostró efectos similares a los observados en pacientes adultos, en los casos en que la prueba de provocación con ejercicio se realizó al finalizar el intervalo de administración (es decir, de 20 a 24 horas posteriores a la dosis anterior).

14.3 Rinitis alérgica (estacional y perenne)

Rinitis alérgica estacional

Se investigó la eficacia de los comprimidos de SINGULAIR para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en 5 ensayos de diseño similar de grupos paralelos distribuidos al azar doble ciego, controlados con placebo y con un fármaco de tratamiento activo de referencia (loratadina) realizados en América del Norte. En los 5 ensayos participaron 5029 pacientes en total, de los cuales 1799 fueron tratados con comprimidos de SINGULAIR. Los pacientes tenían entre 15 y 82 años y antecedentes de rinitis alérgica estacional, una prueba cutánea con resultado positivo para al menos un alérgeno estacional relevante y síntomas activos de rinitis alérgica estacional en el momento de ingreso al estudio.

El período de tratamiento al azar fue de 2 semanas en 4 de los estudios y de 4 semanas en el otro. La variable de respuesta primaria fue el cambio medio desde el valor inicial de la puntuación de síntomas nasales diurnos (el promedio de puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos) según lo evaluado por los pacientes en una escala categórica de 0 a 3.

En cuatro de los cinco ensayos se observó una importante reducción en las puntuaciones de síntomas nasales diurnos en las personas que recibieron comprimidos de SINGULAIR de 10 mg en

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

comparación con los que recibieron placebo. A continuación se incluyen los resultados de uno de los ensayos. La mediana de edad fue 35.0 años (con individuos de entre 15 y 81 años); el 65.4% de los participantes fueron mujeres y el 34.6%, hombres. En cuanto a la distribución étnica y racial del estudio, el 83.1% de los participantes pertenecían a la raza blanca, el 6.4% era de otros orígenes, el 5.8% pertenecía a la raza negra y el 4.8% era hispanoamericano. En la TABLA 4 se observan los cambios medios con respecto al nivel inicial en la puntuación de síntomas nasales diurnos en los grupos de tratamiento que recibieron comprimidos de SINGULAIR, loratadina y placebo. Los tres ensayos restantes que demostraron eficacia arrojaron resultados similares.

Tabla 4. Efectos de SINGULAIR en la Puntuación de síntomas nasales diurnos* en un ensayo controlado con placebo y con tratamiento activo de referencia en pacientes con rinitis alérgica estacional (modelo de ANOVA)

Grupo de tratamiento (N)	Valor inicial Puntuación media	Cambio medio desde el valor inicial	Diferencia entre el tratamiento y el placebo (CI de 95%) Media de mínimos cuadrados
SINGULAIR 10 mg (344)	2.09	-0.39	-0.13 [‡] (-0.21, -0.06)
Placebo (351)	2.10	-0.26	N/C
Controlado con tratamiento activo [†] (Loratadina 10 mg) (599)	2.06	-0.46	-0.24 [‡] (-0.31, -0.17)

* Promedio de puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos según lo evaluado por los pacientes en una escala categórica de 0 a 3.

[†] El estudio no estaba diseñado para realizar una comparación estadística entre SINGULAIR y el fármaco de tratamiento activo de referencia (loratadina).

[‡] Estadísticamente diferente del placebo ($p \leq 0.001$).

Rinitis alérgica perenne:

Se investigó la eficacia de los comprimidos de SINGULAIR para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en 2 estudios distribuidos al azar, doble ciego y controlados con placebo que se llevaron a cabo en América del Norte y Europa. En los dos estudios participaron 3357 pacientes en total, de los cuales 1632 recibieron comprimidos de SINGULAIR de 10 mg. Se inscribieron pacientes de entre 15 y 82 años que padecen rinitis alérgica perenne según lo confirmado por sus antecedentes y una prueba cutánea con resultado positivo para al menos un alérgeno perenne relevante (ácaros del polvo, caspa de animales o esporas de moho), que presentaron síntomas activos en el momento de ingreso al estudio.

En el estudio en que se demostró la eficacia, la mediana de edad era 35 años (con individuos de entre 15 y 81 años); el 64.1% de los participantes eran mujeres y el 35.9%, hombres. En cuanto a la distribución étnica y racial del estudio, el 83.2% de los participantes pertenecía a la raza blanca, el 8.1% pertenecía a la raza negra, el 5.4% era hispanoamericano, el 2.3% era asiático y el 1.0% era de otros orígenes. Se demostró que la administración diaria de un único comprimido de SINGULAIR de 10 mg logra una importante reducción de los síntomas de la rinitis alérgica perenne durante un período de 6 semanas de tratamiento (TABLA 5). En este estudio, la variable de respuesta primaria fue el cambio medio con respecto al valor inicial de la puntuación de los síntomas nasales diurnos (el promedio de puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea y estornudos).

Tabla 5: Efectos de SINGULAIR en la puntuación de síntomas nasales diurnos* en un ensayo controlado con placebo en pacientes con rinitis alérgica perenne (modelo de ANOVA)

Grupo de tratamiento (N)	Valor inicial Puntuación media	Cambio medio desde el valor inicial	Diferencia entre el tratamiento y el placebo (CI de 95%) Media de mínimos cuadrados
SINGULAIR 10 mg (1000)	2.09	-0.42	-0.08 [†] (-0.12, -0.04)
Placebo (980)	2.10	-0.35	N/C

* Promedio de puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, estornudos según lo evaluado por los pacientes en una escala categórica de 0 a 3.

[†] Estadísticamente diferente del placebo ($p \leq 0.001$).

En el otro estudio de 6 semanas, se evaluó SINGULAIR de 10 mg (n = 626), placebo (n = 609) y un tratamiento activo de referencia (cetirizina de 10 mg; n = 120). En el análisis primario, se comparó el promedio de cambio desde el valor inicial en la puntuación de síntomas nasales diurnos para SINGULAIR contra el placebo durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El estudio no estaba diseñado para realizar una comparación estadística entre SINGULAIR y el fármaco de tratamiento activo de referencia. La variable de respuesta primaria incluyó prurito nasal, además de congestión nasal, rinorrea y estornudos. La diferencia calculada entre SINGULAIR y el placebo fue de -0.04 con un CI de 95% de (-0.09, 0.01). La diferencia calculada entre el fármaco del tratamiento activo de referencia y el placebo fue de -0.10 con un CI de 95% de (-0.19, -0.01).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

N.º 3841 — SINGULAIR gránulos orales de 4 mg: gránulos blancos con un peso neto de 500 mg, envasados en un paquete de papel aluminio a prueba de niños. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-3841-30, unidad de uso: caja con 30 paquetes.

No. 3796 — SINGULAIR comprimidos, 4 mg: comprimidos masticables rosados ovalados biconvexos en los cuales figura el código MRK 711 de un lado y la palabra SINGULAIR en el otro. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0711-31, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (high-density polyethylene, HDPE) de 30 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0711-54, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 90 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0711-28, dosis de unidad: blíster recubierto de papel y papel aluminio en la parte posterior de 100 comprimidos.

No. 3760 — SINGULAIR comprimidos, 5 mg: comprimidos masticables rosados redondos biconvexos en los cuales figura el código MRK 275 de un lado y la palabra SINGULAIR en el otro. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0275-31, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 30 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0275-54, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 90 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0275-28, dosis de unidad: blíster recubierto de papel y papel aluminio en la parte posterior de 100 comprimidos.

(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

NDC 0006-0275-82, frascos a granel de polietileno de alta densidad (HDPE) de 1000 con un cierre de plástico blanco que no es a prueba de niños, con recubrimiento de pasta/papel encerado, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

No. 3761 — SINGULAIR comprimidos, 10 mg: comprimidos recubiertos, beige, cuadrados con punta redondeada, en los cuales figura el código MRK 117 de un lado y la palabra SINGULAIR en el otro. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0117-31, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 30 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0117-54, unidad de uso: frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 90 con tapa de polipropileno a prueba de niños, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

NDC 0006-0117-28, dosis de unidad: blíster recubierto de papel y papel aluminio en la parte posterior de 100 comprimidos.

NDC 0006-0117-80, frascos a granel de polietileno de alta densidad (HDPE) de 8000 con un cierre de plástico blanco que no es a prueba de niños, con recubrimiento de pasta/papel encerado, un sello de inducción de aluminio y gel de sílice absorbente de humedad.

Conservación

Conserve los gránulos orales de 4 mg, los comprimidos masticables de 4 mg, los comprimidos masticables de 5 mg y los comprimidos recubiertos de 10 mg de SINGULAIR a 25 °C (77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) [consulte la temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos]. Mantener alejado de la luz y la humedad. Conservar en su envase original.

Conservación de frascos a granel

Conserve los frascos de 1000 comprimidos masticables de 5 mg SINGULAIR y de 8000 comprimidos recubiertos de 10 mg SINGULAIR a 25 °C (77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30 °C (59 a 86 °F) [consulte la temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos]. Mantener alejado de la luz y la humedad. Conservar en su envase original. Cuando el producto se subdivida, vuelva a colocarlo en un envase resistente a la luz y manténgalo bien cerrado.

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

[Véase el Prospecto para los pacientes autorizado por la FDA (17.2)].

17.1 Información para los pacientes

- Se recomienda a los pacientes que tomen SINGULAIR todos los días, según las indicaciones del médico, incluso cuando no sientan los síntomas, al igual que en períodos en los que el asma se agudiza; y que se comuniquen con sus médicos si el asma no está bien controlado.
- Se informa a los pacientes que SINGULAIR oral no se recomienda para el tratamiento de crisis asmáticas agudas. Deben tener a su disposición un medicamento agonista β inhalado de acción rápida adecuado para tratar las reagudizaciones del asma. Se recomienda a los pacientes que presentan agudizaciones del asma después de hacer ejercicio, que tengan a su disposición un agonista β inhalado de acción rápida como medicamento de rescate. No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento prolongado del asma prevenga episodios agudos de EIB.
- Se recomienda a los pacientes que, durante el uso de SINGULAIR, busquen atención médica en caso de necesitar broncodilatadores inhalados de acción rápida más de lo habitual, o si necesita inhalar el broncodilatador de acción rápida más veces de las indicadas durante el tratamiento para un período de 24 horas.
- Se recomienda a los pacientes que toman SINGULAIR no disminuir las dosis ni dejar de tomar este medicamento ni ningún otro medicamento contra el asma a menos que así lo indique un médico.
- Se recomienda a los pacientes que informen a su médico si se presentan efectos neuropsiquiátricos durante el uso de SINGULAIR.


SINGULAIR®
(sodio de montelukast) Comprimidos, comprimidos masticables y gránulos orales

9989621

- Los pacientes que sean sensibles a la aspirina deben evitar el consumo de aspirina o de agentes antiinflamatorios no esteroideos durante el uso de SINGULAIR.

17.2 Prospecto para los pacientes aprobado por la FDA

Consulte la información de prescripción completa sobre el producto SINGULAIR.

Dist. por: Merck Sharp &Dohme Corp., una subsidiaria de
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Patente de los Estados Unidos n.º: 5,565,473

Copyright © 1998-2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de **Merck & Co., Inc.**
Todos los derechos reservados

Revisado: 09/2011

9989621