

SINGULAIR® (MONTELUKAST SÓDICO)

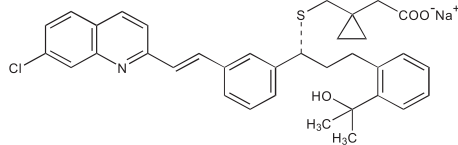
TABLETAS, TABLETAS MASTICABLES Y
GRÁNULOS ORALES

DESCRIPCIÓN

El montelukast sódico, el ingrediente activo de SINGULAIR®, es un antagonista oralmente activo y selectivo de los receptores leucotriénicos que inhibe al receptor CysLT₁ del cisteinil leucotrieno.

El montelukast sódico se describe químicamente como sal monosódica del ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropano-acético.

La fórmula empírica es C₂₈H₃₅ClN₂O₃S, y su peso molecular es 608.18. La fórmula estructural es:



El montelukast sódico es un polvo higroscópico, ópticamente activo, de color blanco a blanco crema, libremente soluble en etanol, metanol y agua, y prácticamente insoluble en acetonitrilo.

Cada tableta revestida de SINGULAIR 10 mg contiene 10.4 mg de montelukast sódico, que es equivalente a 10 mg de montelukast, así como los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio. El revestimiento consta de: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y cera carnauba.

Cada tableta masticable de SINGULAIR de 4 mg y 5 mg contiene 4.2 y 5.2 mg de montelukast sódico, respectivamente, que son equivalentes a 4 y 5 mg de montelukast, respectivamente. Ambas tabletas masticables contienen los siguientes ingredientes inactivos: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, óxido férrico rojo, croscarmelosa sódica, saborizante de cereza, aspartamo y estearato de magnesio.

Cada sobre de SINGULAIR 4 mg en gránulos orales contiene 4.2 mg de montelukast sódico, que es equivalente a 4 mg de montelukast. La formulación en gránulos orales contiene los siguientes ingredientes inactivos: manitol, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

Los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y son liberados a partir de varias células, entre ellas los mastocitos y los eosinófilos. Estos eicosanoides se conjugan con los receptores del cisteinil leucotrieno (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluidas las células del músculo liso de las vías respiratorias y algunos macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluidos los eosinófilos y algunas células madre mieloides). Los CysLT se han relacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos producidos por mediación de los leucotrienos incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada al proceso inflamatorio. En la rinitis alérgica, los CysLT se liberan de la mucosa nasal después de la exposición al alérgeno durante las reacciones de fase temprana y tardía, y se asocian a síntomas de rinitis alérgica. La prueba de provocación intranasal con CysLT ha demostrado aumentar la resistencia de las vías respiratorias nasales y los síntomas de obstrucción nasal. SINGULAIR no se ha evaluado en estudios de provocación intranasal. Se desconoce la importancia clínica de dichos estudios.

El montelukast es un compuesto activo por vía oral que se conjuga con gran afinidad y selectividad con el receptor CysLT₁ (con preferencia a otros receptores farmacológicamente importantes de las vías respiratorias, tales como el receptor prostanoide, el colinérgico o el β-adrenérgico). El montelukast inhibe las acciones fisiológicas del LTD₄ a la altura del receptor CysLT₁ sin ejercer actividad agonista alguna.

Farmacocinética

Absorción

El montelukast se absorbe rápidamente después de la administración oral. Después de la administración de una tableta revestida de 10 mg a adultos en ayunas, la media de la concentración plasmática máxima del montelukast (C_{máx}) se logra entre las 3 y las 4 horas (T_{máx}). La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C_{máx} no se ven influidas por un desayuno estándar.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)

Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

En el caso de la tableta masticable de 5 mg, la C_{máx} media se logra entre 2 y 2.5 horas después de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73% en ayunas frente al 63% cuando se administra con un desayuno estándar.

En el caso de la tableta masticable de 4 mg, la C_{máx} media se logra a las 2 horas de la administración en ayunas a pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

La formulación en gránulos orales de 4 mg es bioequivalente a la tableta masticable de 4 mg cuando se administra a adultos en ayunas. La administración de los gránulos orales junto con puré de manzana no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética del montelukast. La ingestión de una comida rica en grasas por la mañana no afectó el AUC de los gránulos orales de montelukast. Sin embargo, la comida reduce la C_{máx} en un 35% y prolongó el T_{máx} de 2.3 ± 1.0 horas a 6.4 ± 2.9 horas.

La seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes con asma se demostraron en estudios clínicos en los que se administraron las formulaciones de tableta revestida de 10 mg y tableta masticable de 5 mg por la noche sin considerar la hora de ingestión de comidas. La seguridad de SINGULAIR en pacientes con asma se demostró también en estudios clínicos en los que se administraron tabletas masticables de 4 mg y gránulos orales de 4 mg por la noche sin considerar la hora de ingestión de comidas. La seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes con rinitis alérgica estacional se demostraron en estudios clínicos en los que se administró la tableta revestida de 10 mg por la mañana o por la noche sin considerar la hora de ingestión de comidas.

No se ha evaluado la farmacocinética comparada del montelukast administrado en forma de dos tabletas masticables de 5 mg frente a la de una tableta revestida de 10 mg.

Distribución

El montelukast se conjuga en más de un 99% con las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en equilibrio del montelukast es de un promedio de 8 a 11 litros. Los estudios realizados con montelukast radiomarcado en ratas indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material radiomarcado a las 24 horas después de la dosis fueron mínimas en todos los otros tejidos.

Metabolismo

El montelukast se metaboliza extensamente. En estudios realizados con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de metabolitos del montelukast son indetectables en equilibrio dinámico tanto en pacientes adultos como pediátricos.

Los estudios *in vitro* en los cuales se usaron microsomas hepáticos humanos indican que los citocromos P450 3A4 y 2C9 participan en el metabolismo del montelukast. No se han realizado estudios clínicos para investigar los efectos de inhibidores conocidos de los citocromos P450 3A4 (p. ej., cetoconazol, eritromicina) o 2C9 (p. ej., fluconazol) sobre la farmacocinética del montelukast. Según otros resultados *in vitro* obtenidos con microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas del montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ni 2D6 (véase *Interacciones de Fármacos*). Los estudios *in vitro* han demostrado que el montelukast es un inhibidor potente del citocromo P450 2C8. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y rosiglitazona (un sustrato de investigación representativo de fármacos metabolizados principalmente por la CYP2C8) demostraron que el montelukast no inhibe la CYP2C8 *in vivo*, y por lo tanto, no se anticipa que altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por esta enzima (véase *Interacciones de Fármacos*).

Eliminación

La depuración plasmática del montelukast es de un promedio de 45 ml/minuto en adultos sanos. Después de una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recobró en recolecciones de materias fecales de 5 días y <0.2% en la orina. Cuando esto se combina con los cálculos de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que el montelukast y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente a través de la bilis.

En varios estudios, la media de la semivida plasmática del montelukast varió de 2.7 a 5.5 horas en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del montelukast es casi lineal para las dosis orales de hasta 50 mg. Durante la administración de 10 mg de montelukast una vez al día ocurre poca acumulación del fármaco madre en el plasma (14%).

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)

Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Poblaciones Especiales

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

Ancianos: El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una sola dosis oral de 10 mg de montelukast son similares en ancianos y adultos jóvenes. La semivida plasmática del montelukast es levemente más prolongada en los ancianos. No es necesario hacer ajustes posológicos en ancianos.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza del paciente.

Insuficiencia Hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis exhibieron un descenso en el metabolismo del montelukast, lo que dio lugar a una media del área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) del montelukast un 41% mayor (IC del 90%=7%, 85%) después de una sola dosis de 10 mg. La eliminación del montelukast se prolongó levemente en comparación con la de sujetos sanos (semivida media: 7.4 horas). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de SINGULAIR en pacientes con insuficiencia hepática más grave o con hepatitis.

Insuficiencia Renal: Como el montelukast y sus metabolitos no se excretan en la orina, no se evaluó la farmacocinética del montelukast en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes no se recomienda ajustar la dosis.

Pacientes Adolescentes y Pediátricos: En estudios farmacocinéticos, se evaluó la exposición sistémica a la formulación en gránulos orales de 4 mg en pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad, las tabletas masticables de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, las tabletas masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad y las tabletas revestidas de 10 mg en adultos jóvenes y adolescentes de ≥15 años de edad.

El perfil de la concentración plasmática del montelukast después de la administración de la tableta revestida de 10 mg es similar en adolescentes ≥15 años de edad y adultos jóvenes. Se recomienda el uso de la tableta revestida de 10 mg en pacientes ≥15 años de edad.

La exposición sistémica media de la tableta masticable de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad y de la tableta masticable de 5 mg en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad es similar a la exposición sistémica media de la tableta revestida de 10 mg en adultos. La tableta masticable de 5 mg debe usarse en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, y la tableta masticable de 4 mg debe usarse en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica al montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del montelukast fueron mayores que las observadas en adultos. Según análisis poblacionales, el AUC media (4296 ng·h/ml [intervalo: 1200 a 7153]) fue un 60% más alta, y la C_{máx} media (667 ng/ml [intervalo: 201 a 1058]) fue un 89% más alta que en los adultos (AUC media 2689 ng·h/ml [intervalo: 1521 a 4595]) y C_{máx} media (353 ng/ml [intervalo: 180 a 548]). En niños de 12 a 23 meses de edad, la variabilidad de la exposición sistémica fue menor, pero aún superior a la de los adultos. El AUC media (3574 ng·h/ml [intervalo: 2229 a 5408]) fue un 33% más alta y la C_{máx} media (562 ng/ml [intervalo: 296 a 814]) fue un 60% más alta que en los adultos. En un estudio farmacocinético de dosis única en el que participaron 26 niños de 6 a 23 meses de edad, la seguridad y la tolerabilidad del montelukast fueron similares a las observadas en pacientes de dos años o más (véase REACCIONES ADVERSAS). La formulación en gránulos orales de 4 mg debe administrarse a pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad para el tratamiento del asma o a pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne. Dado que la formulación en gránulos orales de 4 mg es bioequivalente a la tableta masticable de 4 mg, también puede usarse como alternativa a la tableta masticable de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

Interacciones de Fármacos

El montelukast en dosis de 10 mg una vez al día administrado hasta alcanzar un equilibrio dinámico farmacocinético:

- no causó cambios clínicamente significativos en la cinética de una sola dosis intravenosa de teofilina (mayormente un sustrato del citocromo P450 1A2).
- no cambió el perfil farmacocinético de la warfarina (principalmente un sustrato del CYP 2C9, 3A4 y 1A2) ni influyó sobre el efecto de una sola dosis oral de 30 mg de warfarina sobre el tiempo de protrombina o el IIN (índice internacional normalizado).
- no cambió el perfil farmacocinético ni la excreción urinaria de la digoxina inmunorreactiva.
- no cambió el perfil de la concentración plasmática de la terfenadina (un sustrato del CYP 3A4) ni de la fexofenadina, su metabolito carboxilado, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con 60 mg de terfenadina dos veces al día.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

El montelukast en dosis de ≥ 100 mg diarios administrado hasta alcanzar un equilibrio dinámico farmacocinético:

- no alteró significativamente las concentraciones plasmáticas de ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral con 1 mg de noretindrona/35 mcg de etinilestradiol.
- no causó ningún cambio clínicamente significativo en los perfiles plasmáticos de la prednisona o la prednisolona después de la administración de prednisona oral o prednisolona intravenosa.

El fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, redujo el AUC del montelukast en aproximadamente un 40% después de administrarse una sola dosis de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de SINGULAIR. Es razonable emplear vigilancia clínica apropiada cuando se administran inductores enzimáticos potentes del citocromo P450; p. ej., fenobarbital o rifampina, concomitantemente con SINGULAIR.

El montelukast es un potente inhibidor del P450 2C8 *in vitro*. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción farmacológica con montelukast y rosiglitazona (un sustrato de investigación representativo de fármacos metabolizados principalmente por la CYP2C8) en 12 personas sanas demostraron que la farmacocinética de la rosiglitazona no se ve alterada con la coadministración de los fármacos, lo que indica que el montelukast no inhibe la CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, no se anticipa que el montelukast altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej., paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Farmacodinámica

El montelukast provoca la inhibición de los receptores del cisteinileucotrieno de las vías respiratorias, como se ha demostrado por la capacidad de inhibir la broncoconstricción debida a LTD₄ inhalado en el paciente asmático. Las dosis de tan sólo 5 mg causan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD₄. En un estudio cruzado y controlado con placebo (n=12), SINGULAIR inhibió la broncoconstricción de las fases precoz y tardía causada por provocación con antígeno en un 75% y 57%, respectivamente.

Se examinó el efecto de SINGULAIR sobre los eosinófilos en la sangre periférica en estudios clínicos. En pacientes asmáticos de 2 años y mayores que recibieron SINGULAIR, se observó una reducción en el recuento medio de eosinófilos en la sangre periférica con una fluctuación del 9% al 15%, en comparación con el placebo, durante los períodos de tratamiento con doble enmascaramiento. En pacientes con rinitis alérgica estacional de 15 años y mayores que recibieron SINGULAIR, se observó un aumento medio del 0.2% en el recuento de eosinófilos de la sangre periférica, comparado con un aumento medio del 12.5% en los pacientes tratados con placebo, durante los períodos de tratamiento con doble enmascaramiento; esto refleja una diferencia media del 12.3% a favor de SINGULAIR. No se conoce la relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos del montelukast observados en los estudios clínicos (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Estudios Clínicos).

Estudios Clínicos GENERALIDADES

No se han realizado estudios clínicos en asmáticos para evaluar la eficacia relativa de la administración matutina en comparación con la vespertina. La farmacocinética del montelukast es similar ya sea que la administración se realice por la mañana o por la noche. Se ha demostrado la eficacia para el asma cuando el montelukast se administra por la noche, sin tener en cuenta la hora de ingestión de comidas. La eficacia para la rinitis alérgica estacional quedó demostrada cuando el montelukast se administró por la mañana o por la noche, sin tener en cuenta la hora de ingestión de comidas.

Estudios Clínicos – Asma ADULTOS Y ADOLESCENTES DE 15 AÑOS DE EDAD Y MAYORES

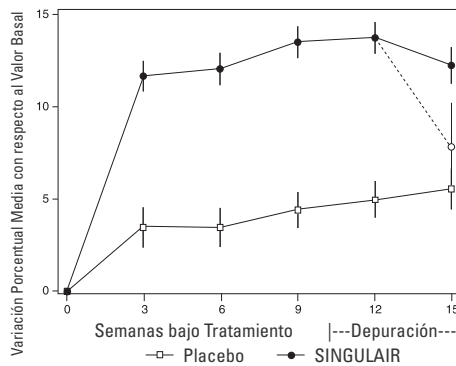
Los estudios clínicos realizados en adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores demostraron que no se obtiene un beneficio clínico adicional con dosis de montelukast superiores a los 10 mg una vez al día. Esto fue demostrado en dos estudios en pacientes con asma crónica, en los que se usaron dosis de hasta 200 mg una vez al día y en un estudio de provocación por ejercicio, en el que se usaron dosis de hasta 50 mg, evaluadas al final del intervalo de dosis de una vez al día.

Se demostró la eficacia de SINGULAIR para el tratamiento crónico del asma en adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en dos estudios (EE.UU. y Multinacional) de diseño similar, aleatorizados, de 12 semanas de duración con doble enmascaramiento y controlados con placebo en los que participaron 1576 pacientes (795 tratados con SINGULAIR, 530 con placebo y 251 con un control activo). Los pacientes estudiados no fumaban y presentaban asma leve o moderada que requería aproximadamente 5 inhalaciones de β -agonista por día “según necesidad”. Además, presentaban un

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

porcentaje basal medio de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (VEF₁) del 66% (intervalo aproximado, 40 a 90%). Los criterios principales de valoración en estos estudios fueron el VEF₁ y los síntomas diurnos de asma. Los criterios secundarios de valoración incluyeron índices de flujo espiratorio máximo matutino y vespertino (PEFR AM, PEFR PM, por sus siglas en inglés), requisitos de β -agonistas de rescate, períodos de vigilia nocturna debidos al asma y otros resultados relacionados con el asma. En ambos estudios, después de 12 semanas, un subgrupo aleatorio de pacientes que recibían SINGULAIR fue transferido al placebo durante 3 semanas adicionales de tratamiento con doble enmascaramiento para evaluar la posibilidad de efectos de rebote. Los resultados de la investigación de EE.UU. sobre el criterio principal de valoración, el VEF₁, expresados como variación porcentual media a partir del valor basal, se presentan en la FIGURA 1.

FIGURA 1
VEF₁
Variación Porcentual Media con respecto al Valor Basal (Estudio de EE.UU.)



El efecto de SINGULAIR sobre otros criterios principales y secundarios de valoración se presenta en el CUADRO 1 en forma de análisis combinado de los estudios de EE.UU. y Multinacional.

CUADRO 1
Efecto de SINGULAIR sobre los Criterios Principales y Secundarios de Valoración en Estudios Controlados con Placebo (Análisis Combinado: Estudios de EE.UU. y Multinacional)

Criterio de Valoración	SINGULAIR		Placebo	
	Valor Basal	Variación Media con respecto al Valor Basal	Valor Basal	Variación Media con respecto al Valor Basal
Síntomas Diurnos de Asma (escala de 0 a 6)	2.43	-0.45*	2.45	-0.22
β -agonista (inhalaciones por día)	5.38	-1.56*	5.55	-0.41
PEFR AM (L/minuto)	361.3	24.5*	364.9	3.3
PEFR PM (L/minuto)	385.2	17.9*	389.3	2.0
Períodos de Vigilia Nocturna (n°/semana)	5.37	-1.84*	5.44	-0.79

* p<0.001, en comparación con el placebo

En los pacientes adultos, SINGULAIR redujo el uso “según necesidad” del β -agonista en un 26.1% desde el valor basal en comparación con un 4.6% para el placebo. En pacientes con períodos de vigilia nocturna de al menos 2 noches por semana, SINGULAIR redujo el número de episodios de vigilia nocturna en un 34% desde el valor basal, en comparación con el 15% para el placebo (análisis combinado).

En comparación con el placebo, SINGULAIR mejoró significativamente otros parámetros de resultados asociados al asma definidos en el protocolo (véase el CUADRO 2).

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

CUADRO 2
Efecto de SINGULAIR sobre los Parámetros de Resultados Asociados al Asma (Análisis Combinado: Estudios de EE.UU. y Multinacional)

	SINGULAIR	Placebo
Ataque de Asma* (% de pacientes)	11.6†	18.4
Corticosteroide Oral de Rescate (% de pacientes)	10.7†	17.5
Suspensión debida al Asma (% de pacientes)	1.4‡	4.0
Exacerbaciones del Asma** (% de días)	12.8†	20.5
Días con Asma Controlada*** (% de días)	38.5†	27.2
Evaluación General de los Médicos (puntuación)§	1.77†	2.43
Evaluación General de los Pacientes (puntuación)§§	1.60†	2.15

- † p<0.001, en comparación con el placebo
- ‡ p<0.01, en comparación con el placebo
- * El Ataque de Asma se define como la utilización de recursos de atención médica, como una visita no programada al consultorio del médico, a la sala de emergencias o al hospital, o el tratamiento con corticosteroide oral, intravenoso o intramuscular.
- ** La Exacerbación del Asma se define mediante reducciones específicas, clínicamente importantes, en la PEFR, aumentos en el uso de β -agonista, aumentos en los síntomas diurnos o nocturnos, o ataques de asma.
- *** Un Día con Asma Controlada se define como un día sin ninguno de los siguientes: episodios de vigilia nocturna, uso de más de 2 inhalaciones de β -agonista o un ataque de asma.
- § Evaluación del asma del paciente por parte de un médico, que varía de 0 a 6 (“mucho mejor” a “mucho peor”, respectivamente).
- §§ Evaluación del asma por parte del paciente, que varía de 0 a 6 (“mucho mejor” a “mucho peor”, respectivamente).

En uno de estos estudios, se incluyó como control activo una formulación no proveniente de EE.UU. de dipropionato de beclometasona inhalada a 200 mcg (dos inhalaciones de 100 mcg a través de válvula) dos veces al día con una cámara de inhalación. Durante el período terapéutico de 12 semanas, la variación porcentual media en el VEF₁ con respecto al valor basal para SINGULAIR y la beclometasona fue de 7.49% frente a 13.3% (p<0.001) respectivamente (véase la FIGURA 2). El cambio en las puntuaciones de síntomas diurnos fue de -0.49 frente a -0.70 en una escala de 0 a 6 (p<0.001) para SINGULAIR y la beclometasona, respectivamente. En la FIGURA 3, se presentan los porcentajes de pacientes individuales tratados con SINGULAIR o beclometasona que lograron alguna variación porcentual en el VEF₁ con respecto al valor basal.

FIGURA 2
VEF₁
Variación Porcentual Media con respecto al Valor Basal (Estudio Multinacional)

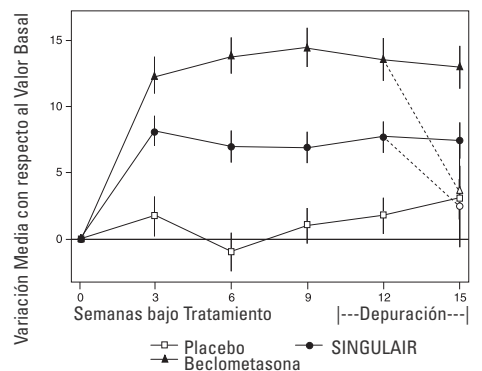
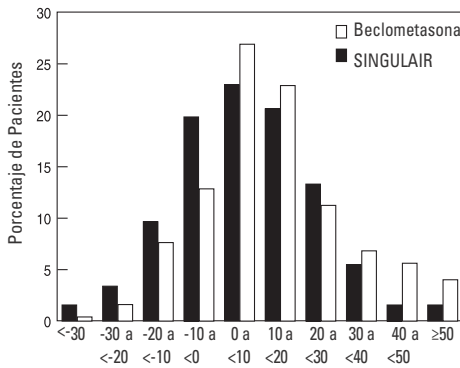


FIGURA 3
VEF₁ Distribución de la Respuesta de Pacientes Individuales
(Estudio Multinacional)



Inicio de la Acción y Mantenimiento de los Beneficios

En cada estudio controlado con placebo realizado en adultos, el efecto del tratamiento con SINGULAIR, medido usando los parámetros de tarjetas de diario, con inclusión de puntuaciones de los síntomas, uso de β-agonista "según necesidad" y medidas de la PEF_r, se logró después de la primera dosis y se mantuvo durante el intervalo de administración (24 horas). No se observó una variación significativa en el efecto del tratamiento durante la administración continua una vez al día, por la noche, en los estudios de extensión no controlados con placebo de hasta un año de duración. La suspensión de SINGULAIR en pacientes asmáticos después de 12 semanas de uso continuo no causó un empeoramiento de rebote del asma.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 A 14 AÑOS DE EDAD

La eficacia de SINGULAIR en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad fue demostrada en un estudio con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en el cual participaron 336 pacientes (201 tratados con SINGULAIR y 135 con placebo) y se utilizó un β-agonista inhalado "según necesidad". Los pacientes presentaron un porcentaje basal medio previsto de VEF₁ del 72% (intervalo aproximado, 45 a 90%) y requisitos diarios promedio de β-agonista inhalado de 3.4 inhalaciones de albuterol. Aproximadamente el 36% de los pacientes recibía corticosteroides inhalados.

En comparación con el placebo, el tratamiento con una tableta masticable diaria de 5 mg de SINGULAIR causó una mejoría significativa en la variación porcentual media del VEF₁ matutino con respecto al valor basal (8.7% en el grupo tratado con SINGULAIR frente a una variación del 4.2% con respecto al valor basal en el grupo tratado con placebo, p<0.001). Hubo una reducción significativa en la variación porcentual media en el uso diario de β-agonistas inhalados "según necesidad" (11.7% de reducción con respecto al valor basal en el grupo tratado con SINGULAIR frente a un aumento del 8.2% con respecto al valor basal en el grupo tratado con placebo, p<0.05). Este efecto representa una reducción media con respecto al valor basal de 0.56 y 0.23 inhalaciones diarias para los grupos tratados con montelukast y placebo, respectivamente. El análisis de subgrupos indicó que los pacientes pediátricos más jóvenes, de 6 a 11 años de edad, presentaron resultados de eficacia similares a los de los pacientes pediátricos mayores, de 12 a 14 años de edad.

Una tableta masticable diaria de 5 mg de SINGULAIR, administrada a la hora de acostarse, redujo significativamente el porcentaje de días en que ocurrieron exacerbaciones del asma (SINGULAIR 20.6% frente al placebo 25.7%, p<0.05). (Consulte en el CUADRO 2 la definición de exacerbación del asma). Las evaluaciones generales del asma hechas por los padres (evaluaciones de asma del paciente hechas por los padres, consulte en el CUADRO 2 la definición de la puntuación) fueron significativamente mejores con SINGULAIR en comparación con el placebo (SINGULAIR 1.34 frente al placebo 1.69, p<0.05).

En forma similar a los estudios en adultos, no se observó un cambio significativo en el efecto del tratamiento durante la administración continua una vez al día en un estudio de extensión con etiqueta descubierta sin un grupo concurrente tratado con placebo hasta por 6 meses.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 2 A 5 AÑOS DE EDAD

La eficacia de SINGULAIR para el tratamiento crónico del asma en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad se exploró en un estudio de tolerancia y seguridad controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en 689 pacientes, 461 de los cuales fueron tratados con SINGULAIR. Aunque el objetivo principal era determinar la seguridad y tolerabilidad de SINGULAIR en este grupo etario, el estudio incluyó evaluaciones exploratorias de eficacia, incluidas las puntuaciones diurnas y nocturnas de síntomas asmáticos, el uso de β-agonistas, el uso de corticosteroides orales de rescate y la evaluación global del médico. Los resultados de estas evaluaciones exploratorias de eficacia, junto con los datos de farmacocinética y extrapolación de la eficacia en pacientes de más edad, respaldan la conclusión general de que SINGULAIR es eficaz para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 2 a 5 años de edad.

EFFECTOS EN PACIENTES CON INHALACIÓN CONCOMITANTE DE CORTICOSTEROIDES

En estudios separados llevados a cabo en adultos, se evaluó la capacidad de SINGULAIR de aumentar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados y de permitir la suspensión paulatina de los corticosteroides inhalados cuando se usaban concomitantemente.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos (n=226), participaron adultos asmáticos estables con un VEF₁ medio de aproximadamente un 84% de lo previsto, que habían sido mantenidos previamente con varios corticosteroides inhalados (administrados mediante aerosol de dosis medidas o inhaladores de polvo seco). Los tipos de corticosteroides inhalados y sus requisitos basales medios fueron dipropionato de beclometasona (dosis media, 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 corticosteroides inhalados no eran fórmulas aprobadas en EE.UU., y las dosis expresadas pueden no corresponderse con las dosis dispensadas por el difusor. Los requisitos de corticosteroides inhalados previos al estudio se redujeron en aproximadamente un 37% durante el período de inducción de 5 a 7 semanas con placebo, emprendido para titular a los pacientes hacia su menor dosis eficaz de corticosteroide inhalado. El tratamiento con SINGULAIR causó una reducción adicional del 47% en la dosis media del corticosteroide inhalado, en comparación con una reducción media del 30% en el grupo tratado con placebo, durante el período de tratamiento activo de 12 semanas de duración (p<0.05).

Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con montelukast y el 29% de los tratados con placebo pudieron suspender paulatinamente los corticosteroides inhalados y los mantenían suspendidos al concluir el estudio (p=NS). No se sabe si los resultados de este estudio pueden generalizarse a los asmáticos que necesitan dosis mayores de corticosteroides inhalados o corticosteroides sistémicos.

En otro estudio aleatorizado controlado con placebo en grupos paralelos (n=642), realizado en una población similar de pacientes adultos mantenidos previamente, pero no controlados en forma adecuada, con corticosteroides inhalados (beclometasona, 336 mcg/día), la adición de SINGULAIR a la beclometasona logró mejorías estadísticamente significativas en el VEF₁, en comparación con los pacientes que continuaron con beclometasona solamente o a los que se les retiró la beclometasona y se los trató con montelukast o placebo por sí solos, durante las últimas 10 semanas del período de tratamiento con enmascaramiento de 16 semanas. Los pacientes que se distribuyeron aleatoriamente a SINGULAIR o placebo por sí solos, según quedó indicado por el VEF₁, los síntomas diurnos de asma, el PEF_r, los episodios de vigilia nocturna debida al asma y los requisitos de β-agonistas "según necesidad".

En pacientes adultos asmáticos con sensibilidad documentada a la aspirina, de los cuales casi todos recibían corticosteroides concomitantes inhalados y/o por vía oral, un estudio aleatorizado de cuatro semanas de duración en grupos paralelos (n=80) demostró que SINGULAIR, en comparación con el placebo, causó una mejoría significativa en los parámetros de control del asma. La magnitud del efecto de SINGULAIR en los pacientes sensibles a la aspirina fue similar al efecto observado en la población estudiada de pacientes asmáticos en general. No se ha evaluado el efecto de SINGULAIR sobre la respuesta broncoconstrictora a la aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides en los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina (véase PRECAUCIONES, Generales).

Estudios Clínicos – Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ÚNICAS (ADULTOS Y ADOLESCENTES)

Se investigó la eficacia de SINGULAIR, 10 mg, administrado en forma de dosis única 2 horas antes del ejercicio para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) en tres estudios (en EE.UU. y Multinacionales) cruzados aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en los que participaron, en total, 160 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores afectados por broncoconstricción inducida por el ejercicio. Las pruebas de provocación por ejercicio se realizaron 2 horas, 8.5 o 12 horas y 24 horas después de la administración de una dosis única del fármaco en estudio (SINGULAIR 10 mg o placebo). El criterio principal de valoración fue la reducción porcentual máxima media del VEF₁ tras la provocación por ejercicio 2 horas después de la administración de la dosis en los tres estudios (Estudio A, Estudio B y Estudio C). En el Estudio A, una dosis única de SINGULAIR 10 mg tomada 2 horas antes del ejercicio demostró un beneficio protector estadísticamente significativo contra la BIE. Algunos pacientes siguieron contando con protección contra la broncoconstricción inducida por el ejercicio al cabo de 8.5 y 24 horas de la administración; sin embargo, otros pacientes no. Los resultados de la reducción porcentual máxima media en cada momento de medición en el Estudio A, que se muestran a continuación en el CUADRO 3, son representativos de los resultados obtenidos en los otros dos estudios.

CUADRO 3
Reducción Porcentual Máxima Media en VEF₁ tras la Provocación por Ejercicio en el Estudio A (N=47)

Provocación por ejercicio: tiempo transcurrido tras la administración del medicamento	Reducción porcentual Máxima Media en VEF ₁ *		% de diferencia entre tratamientos para SINGULAIR frente a Placebo (IC: 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 minimocuadrática

ADMINISTRACIÓN CRÓNICA (PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS)

En un estudio aleatorizado de 12 semanas de duración con doble enmascaramiento y grupos paralelos, en el cual participaron 110 adultos y adolescentes asmáticos de 15 años de edad y mayores, con un porcentaje basal medio de VEF₁ del 83% de lo previsto y con exacerbación documentada del asma inducida por el ejercicio, el tratamiento vespertino con SINGULAIR 10 mg una vez al día causó una disminución estadísticamente significativa en la reducción porcentual máxima media en el VEF₁ y el tiempo medio hasta la recuperación dentro del 5% del VEF₁ previo al ejercicio. La provocación por ejercicio se llevó a cabo al final del intervalo de dosis (es decir, de 20 a 24 horas después de la dosis previa). Este efecto se mantuvo durante todo el período de tratamiento de 12 semanas, lo que indica que no se desarrolló tolerancia. Sin embargo, SINGULAIR no evitó el deterioro clínicamente significativo en la reducción porcentual máxima en el VEF₁ después del ejercicio (p. ej., ≥20% de reducción desde el valor basal previo al ejercicio) en el 52% de los pacientes estudiados. En otro estudio cruzado realizado en adultos se observó un efecto similar después de administrarse dos dosis de 10 mg una vez al día de SINGULAIR.

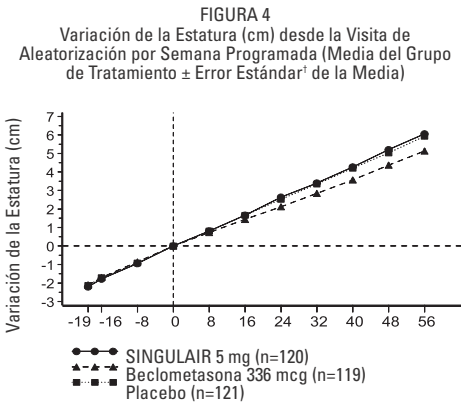
En pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad que tomaban la tableta masticable de 5 mg, un estudio cruzado de dos días demostró efectos similares a los observados en adultos cuando se realizó una provocación por ejercicio al final del intervalo de dosis (es decir, de 20 a 24 horas después de la dosis previa).

No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento crónico de asma prevenga episodios agudos de broncoconstricción inducida por el ejercicio.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Estudios Clínicos – Ritmo de Crecimiento en Pacientes Pediátricos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico de 56 semanas de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con medicamento activo y placebo, para evaluar el efecto de SINGULAIR sobre el ritmo de crecimiento de 360 pacientes de entre 6 y 8 años de edad con asma leve. Los grupos de tratamiento recibieron, respectivamente, 5 mg de SINGULAIR una vez al día, placebo y 168 mcg de dipropionato de beclometasona dos veces al día, administrado mediante una cámara de inhalación. Se definió un ritmo de crecimiento para cada sujeto del estudio como la pendiente de una recta de regresión lineal ajustada a las mediciones de la estatura a lo largo de 56 semanas. La comparación principal fue la diferencia de ritmos de crecimiento entre el grupo del SINGULAIR y el del placebo. El ritmo de crecimiento, expresado como la media minimocuadrática (MC) (IC del 95%) en cm/año, fue de 5.67 (5.46, 5.88) en el grupo del SINGULAIR, 5.64 (5.42, 5.86) en el del placebo y 4.86 (4.64, 5.08) en el de la beclometasona. Las diferencias de los ritmos de crecimiento, expresadas como la media MC (IC del 95%) en cm/año, fueron de 0.03 (-0.26, 0.31) en el grupo del SINGULAIR menos el del placebo, de -0.78 (-1.06, -0.49) en el grupo de la beclometasona menos el del placebo y de 0.81 (0.53, 1.09) en el grupo del SINGULAIR menos el de la beclometasona. La Figura 4 muestra el ritmo de crecimiento (expresado como variación media de la estatura a lo largo del tiempo) para cada grupo de tratamiento.



¹ Los errores estándar de las medias de la variación de la estatura de los grupos de tratamiento son demasiado pequeños como para poder visualizarlos en la gráfica.

Estudios Clínicos – Rinitis Alérgica Estacional

Se investigó la eficacia de SINGULAIR en tabletas para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en 5 estudios de similar diseño, aleatorizados, con doble enmascaramiento y grupos paralelos controlados con placebo y con un fármaco activo (loratadina), llevados a cabo en Norteamérica. En los 5 estudios participaron un total de 5029 pacientes, de los cuales 1799 fueron tratados con SINGULAIR en tabletas. Los pacientes tenían entre 15 y 82 años de edad y presentaban antecedentes personales de rinitis alérgicas estacionales, dermatorrea positiva a al menos un alérgeno estacional pertinente y síntomas activos de rinitis alérgica estacional al inicio del estudio.

El período de tratamiento aleatorizado fue de 2 semanas en 4 estudios y de 4 semanas en 1 estudio. La variable principal de valoración fue la variación media con respecto al valor basal en la puntuación de los síntomas nasales diurnos (el promedio de las puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, picazón nasal, estornudos), según la valoración efectuada por los pacientes en una escala categórica de 0-3.

Cuatro de los cinco estudios mostraron un descenso importante de las puntuaciones diurnas de los síntomas nasales con SINGULAIR 10 mg en tabletas en comparación con el placebo. Los resultados de eficacia de un estudio se muestran abajo; los otros tres estudios que demostraban la eficacia dieron resultados similares. El CUADRO 4 muestra las variaciones medias de la puntuación de los síntomas nasales diurnos con respecto al valor basal en los grupos de tratamiento que recibieron SINGULAIR en tabletas, loratadina y placebo.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

CUADRO 4

Efectos de SINGULAIR sobre la Puntuación de los Síntomas Nasales Diurnos* en un Estudio Controlado con Placebo y con Fármaco Activo en Pacientes con Rinitis Alérgica Estacional

Grupo de Tratamiento (N)	Puntuación Basal Media	Variación Media con respecto a la Puntuación Basal	Diferencia entre Tratamiento y Placebo (IC: 95%) Media Minimocuadrática
SINGULAIR 10 mg (344)	2.09	-0.39	-0.13 [†] (-0.21, -0.06)
Placebo (351)	2.10	-0.26	N/A
Control Activo [‡] (Loratadina 10 mg) (599)	2.06	-0.46	-0.24 [†] (-0.31, -0.17)

* Promedio de las puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea, picazón nasal y estornudo según la valoración efectuada por los pacientes en una escala categórica de 0-3.
† El estudio no se diseñó para hacer una comparación estadística entre SINGULAIR y el control activo (loratadina).
‡ Estadísticamente diferente del placebo (p<0.001).

Estudios Clínicos – Rinitis Alérgica Perenne

La eficacia de SINGULAIR en tabletas para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne se investigó en 2 estudios aleatorizados con doble enmascaramiento y controlados con placebo realizados en Norteamérica y Europa. En los dos estudios participaron un total de 3357 pacientes, de los cuales 1632 recibieron SINGULAIR en tabletas de 10 mg. Se estudiaron pacientes de 15 a 82 años de edad con rinitis alérgica perenne, según se confirmó mediante antecedentes, y una dermatorrea positiva a al menos un alérgeno perenne pertinente (ácaros del polvo, caspa animal y/o esporas de moho), que tenían síntomas activos en el momento de ingreso al estudio.

En el estudio en que quedó demostrada la eficacia, la administración de SINGULAIR en tabletas de 10 mg una vez al día mostró una reducción significativa de los síntomas de la rinitis alérgica perenne en un período de tratamiento de 6 semanas (CUADRO 5). Asimismo, la variable principal de valoración fueron las variaciones medias de la puntuación de los síntomas nasales diurnos con respecto al valor basal (el promedio de las puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea y estornudos).

CUADRO 5

Efectos de SINGULAIR sobre la Puntuación de los Síntomas Nasales Diurnos** en un Estudio Controlado con Placebo en Pacientes con Rinitis Alérgica Perenne

Grupo de Tratamiento (N)	Puntuación Basal Media	Variación Media con respecto a la Puntuación Basal	Diferencia entre Tratamiento y Placebo (IC: 95%) Media Minimocuadrática
SINGULAIR 10 mg (1000)	2.09	-0.42	-0.08 [†] (-0.12, -0.04)
Placebo (980)	2.10	-0.35	N/A

** Promedio de las puntuaciones individuales de congestión nasal, rinorrea y estornudo según la valoración efectuada por los pacientes en una escala categórica de 0-3.
† Estadísticamente diferente del placebo (p<0.001).

El otro estudio de 6 semanas evaluó SINGULAIR 10 mg (n=626), placebo (n=609) y un control activo (cetirizina 10 mg; n=120). El análisis básico comparó las variaciones medias de la puntuación de los síntomas nasales diurnos con respecto al valor basal para SINGULAIR frente al placebo durante las primeras 4 semanas de tratamiento. El estudio no se diseñó para realizar una comparación estadística entre SINGULAIR y el control activo. La variable principal de valoración fue la picazón nasal junto con la congestión nasal, la rinorrea y los estornudos. Se calculó que la diferencia entre SINGULAIR y el placebo fue de -0.04 con un IC del 95% de (-0.09, 0.01). Se calculó que la diferencia entre el control activo y el placebo fue de -0.10 con un IC del 95% de (-0.19, -0.01).

INDICACIONES Y USO

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

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

SINGULAIR está indicado para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio en pacientes de 15 años de edad y mayores.

SINGULAIR está indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica (rinitis alérgica estacional en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, y rinitis alérgica perenne en adultos y pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

PRECAUCIONES

Generales

SINGULAIR no está indicado para revertir el broncoespasmo en los ataques agudos de asma, incluido el status asmaticus.

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan disponibles medicamentos de rescate apropiados. El tratamiento con SINGULAIR puede continuarse durante las exacerbaciones agudas del asma. Los pacientes que sufran exacerbaciones del asma después del ejercicio deben disponer de un β-agonista inhalado de acción corta como medida de rescate.

Aunque la dosis del corticosteroide inhalado puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, SINGULAIR no debe utilizarse para reemplazar abruptamente corticosteroides inhalados u orales.

Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina o los antiinflamatorios no esteroideos mientras tomen SINGULAIR. Aunque SINGULAIR es eficaz para mejorar la función de las vías respiratorias en los asmáticos con sensibilidad documentada a la aspirina, no se ha demostrado que detenga la respuesta broncoconstrictora a la aspirina y a otros antiinflamatorios no esteroideos en los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Estudios Clínicos).

Episodios Neuropsiquiátricos

Se registraron episodios neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos que toman SINGULAIR. Después de su introducción al mercado, se informó que el uso de SINGULAIR puede llegar a provocar los siguientes trastornos adicionales: agitación, comportamientos agresivos u hostilidad, ansiedad, depresión, sueños anormales, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, intranquilidad, sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio), y temblores. Los detalles clínicos de algunos informes posteriores a la introducción al mercado sobre SINGULAIR guardan relación con un efecto inducido por fármacos.

Tanto pacientes como médicos deben mantenerse alertas ante episodios neuropsiquiátricos. Asimismo, debe indicarse a los pacientes que avisen a su médico si se producen estos cambios. En ese caso, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con SINGULAIR (véase REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Posterior a la Introducción al Mercado).

Trastornos Eosinofílicos

En casos raros, los pacientes con asma tratados con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces con atributos clínicos de vasculitis congruentes con el síndrome de Churg-Strauss, un trastorno que se trata con frecuencia con corticosteroides sistémicos. Usualmente, pero no siempre, estos acontecimientos se han asociado a la reducción del tratamiento corticosteroide oral. Los médicos deben mantenerse alertas a la eosinofilia, erupción cutánea vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías presentes en sus pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre SINGULAIR y estos trastornos subyacentes (véase REACCIONES ADVERSAS).

Información para los Pacientes

- Debe aconsejarse a los pacientes que tomen SINGULAIR diariamente, como se les ha recetado, aunque se encuentren asintomáticos, así como durante los períodos en los que el asma empeore, y que se pongan en contacto con sus médicos si el asma no se controla bien.
- Debe advertirse a los pacientes que SINGULAIR por vía oral no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de asma y que deben contar con el medicamento β-agonista inhalado de acción corta que sea apropiado para el tratamiento de las exacerbaciones del asma. Debe indicarse a los pacientes que sufran exacerbaciones del asma después del ejercicio que dispongan de un β-agonista inhalado de acción corta como medida de rescate. No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento crónico del asma prevenga episodios agudos de broncoconstricción inducida por el ejercicio.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

- Debe advertirse a los pacientes que, mientras usen SINGULAIR, deben recibir atención médica si necesitan broncodilatadores inhalados de acción corta con mayor frecuencia de lo usual o si necesitan un número mayor del máximo de inhalaciones del tratamiento broncodilatador de acción corta que se les haya indicado para un periodo de 24 horas.
- Debe indicárseles a los pacientes que reciben SINGULAIR que no reduzcan la dosis ni dejen de tomar ningún otro medicamento contra el asma a menos que se lo indique su médico.
- También se les debe indicar que avisen a su médico en caso de que se produzcan episodios neuropsiquiátricos mientras usan SINGULAIR.
- Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina o los antiinflamatorios no esteroideos mientras tomen SINGULAIR.

Tabletas Masticables

- **Fenilcetonúricos:** Es preciso informar a los pacientes fenilcetonúricos que las tabletas masticables de 4 mg y 5 mg contienen fenilalanina (un componente del aspartamo), 0.674 y 0.842 mg por tableta masticable de 4 mg y 5 mg, respectivamente.

Interacciones de Fármacos

SINGULAIR se ha administrado rutinariamente con otros tratamientos usados en la profilaxis y tratamiento crónico del asma, sin registrarse aumentos aparentes en las reacciones adversas. En los estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada para el montelukast no ejerció efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (1 mg de noretindrona/35 mcg de etinilestradiol), terfenadina, digoxina y warfarina.

Aunque no se realizaron estudios adicionales de interacciones específicas, SINGULAIR se usó concomitantemente con una amplia gama de fármacos recetados comúnmente en los estudios clínicos, sin evidencia de interacciones clínicas adversas. Estos medicamentos incluyeron hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas y descongestionantes.

El fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, redujo el AUC del montelukast en aproximadamente un 40% después de administrarse una sola dosis de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de SINGULAIR. Es razonable emplear vigilancia clínica apropiada cuando se administran inductores enzimáticos potentes del citocromo P450; p. ej., fenobarbital o rifampina, concomitantemente con SINGULAIR.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se observó evidencia de tumorigénesis en un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración realizado en ratas Sprague-Dawley ni en otro similar de 92 semanas en ratones a dosis orales por sonda nasogástrica de hasta 200 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, respectivamente. La exposición calculada en ratas fue de aproximadamente 120 y 75 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC) para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral diaria máxima recomendada. La exposición calculada en ratones fue de aproximadamente 45 y 25 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral diaria máxima recomendada.

El montelukast no demostró evidencia de actividad mutagénica ni clastogénica en los siguientes ensayos: ensayo de mutagénesis microbiana, ensayo de mutagénesis de células mamarias V-79, ensayo de la elución alcalina en hepatocitos de rata, ensayo de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y ensayo *in vivo* de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratón.

En los estudios de fertilidad en ratas hembras, el montelukast causó reducciones en la fertilidad y los índices de fecundidad a una dosis oral de 200 mg/kg (el cálculo de la exposición fue de aproximadamente 70 veces el AUC para adultos a la dosis oral diaria máxima recomendada). No se observaron efectos sobre la fertilidad ni la fecundidad de las hembras a una dosis oral de 100 mg/kg (el cálculo de la exposición fue de aproximadamente 20 veces el AUC para adultos a la dosis oral diaria máxima recomendada). El montelukast no afectó la fertilidad en ratas machos a dosis orales de hasta 800 mg/kg (el cálculo de la exposición fue de aproximadamente 160 veces el AUC para adultos a la dosis oral diaria máxima recomendada).

Embarazo, Efectos Teratogénicos

Embarazo, Categoría B:

No se observó teratogénesis en las ratas a dosis orales de hasta 400 mg/kg/día (el cálculo de la exposición fue de aproximadamente 100 veces el AUC para adultos a la dosis oral diaria máxima recomendada) y en conejos a dosis orales de hasta 300 mg/kg/día (el cálculo de la exposición fue de aproximadamente 110 veces el AUC para adultos a la dosis oral diaria máxima recomendada). El montelukast cruza la placenta después de la administración oral a ratas y conejas. Sin embargo, no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicadores de la respuesta humana, SINGULAIR debe usarse durante el embarazo solamente si es evidentemente necesario.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Durante la experiencia de comercialización mundial, se han comunicado casos raros de defectos congénitos en las extremidades de niños nacidos de mujeres bajo tratamiento con SINGULAIR durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres estaban tomando también otros medicamentos contra el asma durante el embarazo. No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos y SINGULAIR.

Merck & Co., Inc. mantiene un registro para controlar los resultados de embarazos en mujeres expuestas a SINGULAIR mientras estaban embarazadas. Se invita a los proveedores de atención médica a informar sobre cualquier exposición prenatal a SINGULAIR llamando al Registro de Embarazos al (800) 986-8999.

Madres Lactantes

Los estudios realizados en ratas demostraron que el montelukast se secreta en la leche. No se sabe si el montelukast se secreta en la leche humana. Como muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe proceder con cautela cuando SINGULAIR se administre a una madre lactante.

Uso Pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de SINGULAIR en estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con asma. Los perfiles de seguridad y eficacia en este grupo etario son similares a los observados en adultos. (Véase *Estudios Clínicos* y REACCIONES ADVERSAS.)

La eficacia de SINGULAIR para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad y para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad queda respaldada mediante la extrapolación de la eficacia demostrada en pacientes de 15 años de edad o mayores con rinitis alérgica, así como la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones.

La seguridad de las tabletas masticables de SINGULAIR 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma ha sido demostrada mediante datos adecuados y bien controlados (véase REACCIONES ADVERSAS). La eficacia de SINGULAIR en este grupo etario se extrapola de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma y se basa en datos farmacocinéticos similares, así como en el supuesto de que la fisiopatología del curso de la enfermedad y los efectos del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones. La eficacia en este grupo etario está respaldada por las evaluaciones exploratorias de un estudio de seguridad extenso y bien controlado realizado en pacientes de 2 a 5 años de edad.

La seguridad de SINGULAIR 4 mg en gránulos orales para pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad con asma ha quedado demostrada en un análisis de 172 pacientes pediátricos, 124 de los cuales fueron tratados con SINGULAIR en un estudio con doble enmascaramiento controlado con placebo y de 6 semanas de duración (véase REACCIONES ADVERSAS). La eficacia de SINGULAIR en este grupo etario se extrapola de la eficacia demostrada en pacientes asmáticos de 6 años de edad o más, basada en una exposición sistémica promedio similar (AUC) y en que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son muy similares en ambas poblaciones, y está respaldada por datos de eficacia obtenidos en un estudio clínico de seguridad en el que se evaluó también la eficacia.

La seguridad de SINGULAIR en tabletas masticables de 4 mg y 5 mg en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional se respalda con datos de los estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con asma. Un estudio de seguridad en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional demostró un perfil de seguridad similar (véase REACCIONES ADVERSAS). La seguridad de SINGULAIR 4 mg en gránulos orales para pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne se respalda por extrapolación de los datos de seguridad obtenidos de estudios realizados en pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad con asma y de los datos farmacocinéticos que comparan las exposiciones sistémicas en pacientes de 6 a 23 meses de edad con las exposiciones sistémicas en adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses con asma y menores de 6 meses con rinitis alérgica perenne.

Uso Geriátrico

Entre el número total de sujetos que participaron en estudios clínicos con montelukast, el 3.5% tenía 65 años de edad o más y el 0.4% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en estos sujetos en comparación con sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes, pero no se puede descartar completamente la posibilidad de que exista una mayor sensibilidad en ciertos individuos de mayor edad.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

REACCIONES ADVERSAS

Adultos y Adolescentes de 15 Años de Edad y Mayores con Asma
SINGULAIR fue evaluado en cuanto a la seguridad en estudios clínicos realizados en aproximadamente 2950 adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores. En los estudios clínicos controlados con placebo, las siguientes experiencias adversas comunicadas con SINGULAIR ocurrieron en un 1% o más de los pacientes y a una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo, independientemente de la evaluación de causalidad:

Experiencias Adversas que Ocurrieron en ≥1% de los Pacientes con una Incidencia Mayor que la de los Pacientes Tratados con Placebo, Independientemente de la Evaluación de Causalidad

	SINGULAIR 10 mg/día (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
<i>Cuerpo Completo</i>		
Astenia/fatiga	1.8	1.2
Fiebre	1.5	0.9
Dolor abdominal	2.9	2.5
Trauma	1.0	0.8
<i>Trastornos del Sistema Digestivo</i>		
Dispepsia	2.1	1.1
Gastroenteritis infecciosa	1.5	0.5
Dolor dental	1.7	1.0
<i>Sistema Nervioso/Psiquiátrico</i>		
Mareos	1.9	1.4
Cefalea	18.4	18.1
<i>Trastornos del Sistema Respiratorio</i>		
Congestión nasal	1.6	1.3
Tos	2.7	2.4
Influenza	4.2	3.9
<i>Trastornos de la Piel/Apéndices Cutáneos</i>		
Erupción cutánea	1.6	1.2
<i>Experiencias Adversas de Laboratorio*</i>		
Aumento de ALT	2.1	2.0
Aumento de AST	1.6	1.2
Piuria	1.0	0.9

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

La frecuencia de acontecimientos adversos menos comunes fue similar con SINGULAIR y placebo.

El perfil de seguridad de SINGULAIR administrado en forma de dosis única para la prevención de la BIE en pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores concordó con el perfil de seguridad descrito previamente para SINGULAIR.

En total, en los estudios clínicos se trató a 569 pacientes con SINGULAIR durante al menos 6 meses, a 480 por un año y a 49 por dos años. Con el tratamiento prolongado, no hubo cambios significativos en el perfil de experiencias adversas.

Pacientes Pediátricos de 6 a 14 Años de Edad con Asma

SINGULAIR se evaluó en cuanto a la seguridad en 476 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. En total, en los estudios clínicos se trató a 289 pacientes pediátricos con SINGULAIR al menos por 6 meses y a 241 por un año o más. En general, el perfil de seguridad de SINGULAIR en el estudio con doble enmascaramiento de 8 semanas de duración para evaluar la eficacia en poblaciones pediátricas fue similar al perfil de seguridad en adultos. En pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes acontecimientos ocurrieron con una frecuencia de ≥2% y más frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: faringitis, influenza, fiebre, sinusitis, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección vírica y laringitis. La frecuencia de acontecimientos adversos menos comunes fue similar con SINGULAIR y placebo. Con el tratamiento prolongado, no hubo cambios significativos en el perfil de experiencias adversas.

En estudios en los que se evaluó el ritmo de crecimiento, el perfil de seguridad observado en estos pacientes pediátricos fue coherente con el descrito anteriormente para SINGULAIR. En un estudio con doble enmascaramiento de 56 semanas de duración en el que se evaluó el ritmo de crecimiento de pacientes pediátricos de entre 6 y 8 años de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes acontecimientos, no observados anteriormente con SINGULAIR en este grupo etario, se produjeron con una frecuencia de ≥2% y más a menudo que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: cefalea, rinitis (infecciosa), varicela, gastroenteritis, dermatitis atópica, bronquitis aguda, infección dental, infección cutánea y miopia.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Pacientes Pediátricos de 2 a 5 Años de Edad con Asma
SINGULAIR ha sido evaluado en cuanto a la seguridad en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en estudios de dosis única y múltiple. En total, en los estudios clínicos se trató con SINGULAIR a 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad durante al menos 3 meses, a 230 durante 6 meses o más y a 63 pacientes durante un año o más. SINGULAIR de 4 mg administrado una vez al día al acostarse fue en general bien tolerado en los estudios clínicos. En pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes acontecimientos ocurrieron con una frecuencia de $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinitis, sinusitis, otitis, influenza, erupción cutánea, dolor de oídos, gastroenteritis, ecema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

Pacientes Pediátricos de 6 a 23 Meses de Edad con Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad. Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 175 pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad. En un estudio clínico de 6 semanas con doble enmascaramiento y controlado con placebo, el perfil de seguridad de SINGULAIR fue básicamente similar al observado en adultos y en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad. La mayoría de los pacientes toleraron bien la administración de SINGULAIR una vez al día antes de acostarse. En pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes acontecimientos ocurrieron con una frecuencia de $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: infecciones de las vías respiratorias superiores, sibilancias, otitis media, faringitis, amigdalitis, tos y rinitis. La frecuencia de acontecimientos adversos menos comunes fue similar con SINGULAIR y placebo.

Adultos y Adolescentes de 15 Años de Edad y Mayores con Rinitis Alérgica Estacional

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 2199 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en estudios clínicos. SINGULAIR administrado una vez al día por la mañana o por la noche fue bien tolerado por lo general, con un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios clínicos controlados con placebo, se notificó el siguiente acontecimiento con SINGULAIR con una frecuencia de $\geq 1\%$ y con una incidencia mayor que con el placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: infección de las vías respiratorias superiores, que afectó al 1.9% de los pacientes que recibieron SINGULAIR frente al 1.5% de los pacientes que recibieron el placebo. En un estudio clínico de 4 semanas controlado con placebo, el perfil de seguridad concordó con el 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

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad en un estudio de seguridad multicéntrico con doble enmascaramiento y grupos paralelos controlado con placebo y de 2 semanas de duración. SINGULAIR administrado una vez al día por la noche fue bien tolerado por lo general, con un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, ocurrieron los siguientes acontecimientos con una frecuencia de $\geq 2\%$ y con una incidencia mayor que en el grupo del placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: cefalea, otitis media, faringitis e infección de las vías respiratorias superiores.

Adultos y Adolescentes de 15 Años de Edad y Mayores con Rinitis Alérgica Perenne

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 3357 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne, de los cuales 1632 recibieron SINGULAIR en dos estudios clínicos de 6 semanas. SINGULAIR administrado una vez al día fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad acorde al observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar al del placebo. En estos dos estudios, se notificaron los siguientes acontecimientos con SINGULAIR con una frecuencia de $\geq 1\%$ y con una incidencia mayor que con el placebo, independientemente de la evaluación de causalidad: sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, cefalea sinusal, tos, epistaxis y aumento de la ALT. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

Pacientes Pediátricos de 6 Meses a 14 Años de Edad con Rinitis Alérgica Perenne

La seguridad en pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica perenne se respalda mediante la seguridad establecida para pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional. La seguridad en pacientes de 6 a 23 meses de edad se respalda mediante los datos de estudios farmacocinéticos y de seguridad y eficacia en asma en esta población pediátrica y de los estudios farmacocinéticos en adultos.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Experiencia Posterior a la Introducción al Mercado

Durante el uso posterior a la introducción al mercado, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: mayor tendencia a sangrar

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, muy raramente infiltración eosinofílica hepática

Trastornos psiquiátricos: agitación, que incluye comportamientos agresivos u hostilidad, ansiedad, depresión, sueños anormales, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, intranquilidad, sonambulismo, pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio), y temblores (véase PRECAUCIONES, *Episodios Neuropsiquiátricos*)

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

Trastornos cardíacos: palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: epistaxis

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, muy raramente pancreatitis, vómitos

Trastornos hepatobiliares: Se han notificado casos raros de hepatitis colestásica, lesiones hepatocelulares y lesiones hepáticas de patrón mixto en pacientes tratados con SINGULAIR. La mayoría de éstas surgieron al mismo tiempo que otros factores de confusión, como el uso de otros medicamentos o cuando SINGULAIR se administró a pacientes que tenían un potencial subyacente para sufrir enfermedades hepáticas, como uso de alcohol u otras formas de hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, aparición de moretones, eritema nodoso, prurito, urticaria

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

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema

En casos raros, los pacientes con asma tratados con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces con atributos clínicos de vasculitis congruentes con el síndrome de Churg-Strauss, un trastorno que se trata con frecuencia con corticosteroides sistémicos. Usualmente, pero no siempre, estos acontecimientos se han asociado a la reducción del tratamiento corticoesteroide oral. Los médicos deben mantenerse alertas a la eosinofilia, erupción cutánea vasculítica, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatías presentes en sus pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre SINGULAIR y estos trastornos subyacentes (véase PRECAUCIONES, *Trastornos Eosinofílicos*).

SOBREDOSIS

No ocurrió mortalidad después de dosis orales individuales de montelukast de hasta 5000 mg/kg en ratones (cálculo de la exposición, aproximadamente 335 y 210 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral diaria máxima recomendada) y ratas (cálculo de la exposición, aproximadamente 230 y 145 veces el AUC para adultos y niños, respectivamente, a la dosis oral diaria máxima recomendada).

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con SINGULAIR. En estudios de asma crónica, el montelukast se ha administrado a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y, en estudios de corto plazo, a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes, durante aproximadamente una semana, sin registrarse experiencias adversas clínicamente importantes. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas coadyuvantes usuales; p. ej., extraer el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear vigilancia clínica e instituir terapia coadyuvante, si es necesario.

Se han recibido informes de sobredosis agudas ocurridas después de la introducción al mercado y en estudios clínicos con SINGULAIR. Entre éstos se incluyen informes en adultos y niños con una dosis de hasta 1000 mg. Los hallazgos clínicos y de laboratorio que se observaron correspondieron al perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos. No hubo experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Las experiencias adversas ocurridas con mayor frecuencia fueron consecuentes con el perfil de seguridad de SINGULAIR y comprendieron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

No se sabe si el montelukast puede extraerse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Información sobre Dosis

La dosis para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores es una tableta de 10 mg.

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

La dosis para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad es una tableta masticable de 4 mg o un sobre de gránulos orales de 4 mg.

La dosis para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad es un sobre de gránulos orales de 4 mg.

Asma en Pacientes de 12 Meses de Edad y Mayores

SINGULAIR debe tomarse una vez al día en las noches. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad.

Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio (BIE) en Pacientes de 15 Años de Edad y Mayores:

Para la prevención de la BIE, debe tomarse una dosis única de SINGULAIR por lo menos 2 horas antes del ejercicio. No debe tomarse ninguna dosis adicional de SINGULAIR en las 24 horas siguientes a una dosis anterior. Los pacientes que ya toman una tableta diaria por otra indicación (incluida el asma crónica) no deben tomar una dosis adicional para prevenir la BIE. Todos los pacientes deben disponer de β -agonistas inhalados de acción corta como medida de rescate. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 15 años de edad. No se ha establecido que la administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento crónico de asma prevenga episodios agudos de broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Rinitis Alérgica

Rinitis Alérgica Estacional en Pacientes de 2 Años de Edad y Mayores
Rinitis Alérgica Perenne en Pacientes de 6 Meses de Edad y Mayores

Para la rinitis alérgica, SINGULAIR debe tomarse una vez al día. La hora de administración puede personalizarse para ajustarse a las necesidades del paciente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con rinitis alérgica estacional y menores de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne.

Asma y Rinitis Alérgica en Pacientes de 12 Meses de Edad y Mayores:
Los pacientes que tengan tanto asma como rinitis alérgica deben tomar sólo una tableta al día por la noche.

Administración de SINGULAIR en Gránulos Orales

SINGULAIR 4 mg en gránulos orales puede administrarse directamente en la boca, disuelto en 1 cucharadita (5 ml) de fórmula infantil o leche materna fría o a temperatura ambiente, o mezclada con una cucharada de un alimento blando frío o a temperatura ambiente. Según los estudios de estabilidad, sólo deben usarse puré de manzana, zanahorias, arroz o helado. El sobre no debe abrirse hasta el momento de utilizarlo. Una vez abierto, se debe administrar la dosis completa en no más de 15 minutos (mezclada o no con fórmula infantil, leche materna o alimentos). Si se mezcla SINGULAIR en gránulos orales con fórmula infantil, leche materna o alimentos, no debe almacenarse para usarse después. Deseche las porciones sin usar. SINGULAIR en gránulos orales no está pensado para administrarse disuelto en otro líquido que no sea fórmula infantil o leche materna. Sin embargo, se pueden ingerir líquidos después de la administración. Para administrar SINGULAIR en gránulos orales, no es preciso atenerse al horario de comidas.

PRESENTACIÓN

Núm. 3841 — SINGULAIR Gránulos Orales, 4 mg: Gránulos blancos con un peso neto de 500 mg, envasados en un sobre de papel de aluminio a prueba de niños. Se presentan como sigue:
NDC 0006-3841-30: caja de unidad de uso con 30 sobres.

Núm. 3796 — SINGULAIR Tabletas, 4 mg: Tabletas masticables de color rosado con forma redonda biconvexa que exhiben el código MRK 711 en una cara y SINGULAIR en la otra. Se presentan como sigue:

NDC 0006-0711-31: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 30 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0711-54: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 90 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0711-28: dosis unitarias en envases blíster despegables de papel de aluminio con refuerzo de papel y papel de aluminio de 100 tabletas.

SINGULAIR® (Montelukast Sódico)
Tabletas, Tabletas Masticables y Gránulos Orales

Núm. 3760 — SINGULAIR Tabletas, 5 mg: Tabletas masticables de color rosado con forma redonda biconvexa que exhiben el código MRK 275 en una cara y SINGULAIR en la otra. Se presentan como sigue:

NDC 0006-0275-31: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 30 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0275-54: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 90 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0275-28: dosis unitarias en envases blíster despegables de papel de aluminio con refuerzo de papel y papel de aluminio de 100 tabletas.

NDC 0006-0275-82: frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) para el envase a granel de 1000 tabletas con un cierre de plástico blanco sin protección para niños y recubrimiento interno de papel de cera/pulpa, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

Núm. 3761 — SINGULAIR Tabletas, 10 mg: Tabletas revestidas de color beige con forma cuadrada redondeada que exhiben el código MRK 117 en una cara y SINGULAIR en la otra. Se presentan como sigue:

NDC 0006-0117-31: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 30 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0117-54: frascos de unidad de uso de polietileno de alta densidad (PEAD) de 90 tabletas, con tapa de polipropileno a prueba de niños, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

NDC 0006-0117-28: dosis unitarias en envases blíster despegables de papel de aluminio con refuerzo de papel y papel de aluminio de 100 tabletas.

NDC 0006-0117-80: frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) para el envase a granel de 8000 tabletas con un cierre de plástico blanco sin protección para niños y recubrimiento interno de papel de cera/pulpa, sello de inducción de papel de aluminio y desecante de gel de sílice.

Almacenamiento

Almacenar SINGULAIR 4 mg en gránulos orales, tabletas masticables de 4 mg, tabletas masticables de 5 mg y tabletas revestidas de 10 mg a 25 °C (77 °F), con oscilaciones permitidas entre 15-30 °C (59-86 °F) [véase Temperatura Ambiente Controlada de la USP]. Protéjalo de la humedad y la luz. Consérvelo en el envase original.

Conservación de los Frascos a Granel

Almacenar los frascos de 1000 tabletas masticables de SINGULAIR 5 mg y de 8000 tabletas revestidas de SINGULAIR 10 mg a 25 °C (77 °F), con oscilaciones permitidas entre 15-30 °C (59-86 °F) [véase Temperatura Ambiente Controlada de la USP]. Protéjalo de la humedad y la luz. Conservar en el recipiente original. Cuando se subdivida el envase del producto, volver a envasar en un recipiente bien cerrado resistente a la luz.

Núm. de Patente en EE.UU.: 5,565,473

Distribuido por:

 **MERCK & CO., INC.**
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Publicado en agosto de 2009

9628415