



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-13080-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-013091-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013091-17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SINGULAIR / MONTELUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 10 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4 mg - 5 mg; GRANULADO, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4 mg; aprobada por Certificado N° 46.929.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SINGULAIR / MONTELUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 10 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4 mg – 5 mg; GRANULADO, MONTELUKAST (COMO SAL SODICA) 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.929, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

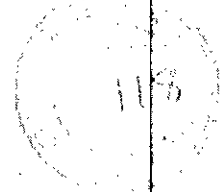
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013091-17-0

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.28 09:47:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517954
Date: 2017.12.28 09:47:44 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

SINGULAIR®

Montelukast

10 mg - Comprimidos recubiertos

4 mg y 5 mg - Comprimidos masticables

4 mg - Granulado

Vía de administración oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de SINGULAIR 10 mg contiene: **Montelukast** (como sal sódica) **10,00 mg**. Excipientes: Hidroxipropilcelulosa 5,73 mg; Celulosa microcristalina 89,30 mg; Lactosa monohidratada 89,30 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,73 mg; Dióxido de titanio 1,50 mg; Óxido férrico rojo 0,004 mg; Óxido férrico amarillo 0,036 mg; Cera carnauba 0,006 mg.

Cada comprimido masticable de SINGULAIR 4 mg contiene: **Montelukast** (como sal sódica) **4,00 mg**. Excipientes: Manitol 161,08 mg; Celulosa microcristalina 52,80 mg; Hidroxipropilcelulosa 7,20 mg; Óxido férrico rojo 0,36 mg; Croscarmelosa sódica 7,20 mg; Sabor cereza 3,60 mg; Aspartamo 1,20 mg; Estearato de magnesio 2,40 mg.

Cada comprimido masticable de SINGULAIR 5 mg contiene: **Montelukast** (como sal sódica) **5,00 mg**. Excipientes: Manitol 201,35 mg; Celulosa microcristalina 66,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 9,00 mg; Óxido férrico rojo 0,45 mg; Croscarmelosa sódica 9,00 mg; Sabor cereza 4,50 mg; Aspartamo 1,50 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

SINGULAIR (montelukast), es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, activo por vía oral, que inhibe específicamente los receptores de cisteinil leucotrieno (CysLT₁).

Código ATC: R03DC - Antagonista de receptores de leucotrienos.

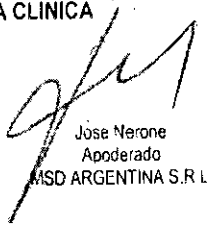
INDICACIONES

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

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

Rinitis Alérgica: SINGULAIR está indicado para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional en pacientes de 2 años de edad y mayores y rinitis alérgica perenne en pacientes de 6 meses de edad o mayores.

FARMACOLOGIA CLINICA


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Mecanismo de acción

Los leucotrienos cisteinilicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de los leucotrienos-cisteinilicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) se encuentra en las vías respiratorias humanas (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias) y en otras células proinflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madre mieloides). Se ha relacionado a los CysLTs con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen un número de edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y actividad celular alterada asociada con el proceso inflamatorio. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alérgenos durante las reacciones de la fase temprana y tardía, y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica.

El montelukast es un potente compuesto oralmente activo que se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT₁ (preferentemente a otros receptores de las vías respiratorias farmacológicamente importantes, tales como el receptor prostanoide, colinérgico o β-adrenérgico). Montelukast inhibe las acciones fisiológicas de LTD₄, en el receptor CysLT₁ sin ninguna actividad agonista.

FARMACODINAMICA

El montelukast causa una inhibición potente de los receptores de leucotrienos de cisteinilo de las vías respiratorias como se demuestra por la capacidad de inhibir la broncoconstricción debida a LTD₄ inhalado en asmáticos. Las dosis tan bajas como 5 mg causan bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD₄. En un estudio cruzado con placebo (n = 12), SINGULAIR inhibió la broncoconstricción de fase temprana y tardía debido a la provocación de antígenos en un 75% y 57%, respectivamente.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Montelukast se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. Después de la administración del comprimido recubierto con película de 10 mg a adultos en ayunas, la concentración plasmática máxima de montelukast en plasma (C_{max}) se alcanza en 3 a 4 horas (T_{max}). La biodisponibilidad oral media es del 64%. La biodisponibilidad oral y la C_{max} no están influenciadas por una comida estándar por la mañana.

Para el comprimido masticable de 5 mg, la C_{max} se alcanza 2 a 2,5 horas después de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73% en estado de ayuno frente al 63% cuando se administra con una comida estándar por la mañana. Para la tableta masticable de 4 mg, C_{max} se alcanza 2 horas después de la administración en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en estado de ayuno.

La formulación granulada de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg cuando se administra a adultos en ayunas. La coadministración de la formulación granulada con compota de manzana no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de monte-

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
 Alejandro Balóns
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

lukast. Una comida alta en grasa por la mañana no afectó el AUC de los granulados de montelukast; Sin embargo, la comida disminuyó la C_{max} en un 35% y prolongó el T_{max} de $2,3 \pm 1,0$ horas a $6,4 \pm 2,9$ horas.

La seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes con asma se demostraron en estudios clínicos en los que el comprimido masticable de 5 mg y el comprimido recubierto con película de 10 mg se administraron por la noche sin tener en cuenta el momento de la ingestión de alimentos. La seguridad de SINGULAIR en pacientes con asma también se demostró en un estudio clínico en el que el 4 mg comprimido masticable y 4 mg de formulaciones granulada se administraron por la noche sin tener en cuenta el momento de la ingestión de alimentos. La seguridad y la eficacia de SINGULAIR en pacientes con rinitis alérgica estacional se demostraron en ensayos clínicos en los que el comprimido recubierto con película de 10 mg se administró por la mañana o por la noche sin tener en cuenta el tiempo de ingestión de alimentos. La farmacocinética comparativa del montelukast cuando se administró como dos tabletas masticables de 5 mg frente a un comprimido recubierto con película de 10 mg no se ha evaluado.

Distribución

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

Metabolismo

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

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que el citocromo P450 3A4, 2C8 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. En concentraciones clínicamente relevantes, 2C8 parece desempeñar un papel importante en el metabolismo de montelukast.

Eliminación


El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 mL/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recuperó en heces fecales de 5 días y el 2% se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

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

Poblaciones especiales

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

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
 Alejandro Bálonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

12

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

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

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

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

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

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de montelukast fueron mayores que las observadas en adultos. El AUC promedio (4296 ng · hr / mL [rango 1200 a 7153]) fue 60% mayor y la C_{max} promedio (687 ng / mL [rango 201 a 1068]) fue 89% mayor que la observada en adultos (promedio de AUC 2689 ng · hr / mL [rango 1521 a 4595]) y C_{max} promedio (353 ng / mL [rango 180 a 548]). La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses


de edad fue menos variable, pero aún mayor que la observada en adultos. El AUC medio (3574 ng · hr / mL [rango 2229 a 5408]) fue 33% más alto y la C_{max} media (562 ng / mL [rango 296 a 814]) fue 60% mayor que la observada en adultos. La seguridad y la tolerabilidad del montelukast en un estudio farmacocinético de dosis única en 26 niños de 6 a 23 meses de edad fueron similares a los de los pacientes de dos años y más (ver Reacciones Adversas). La formulación granulada de 4 mg debe utilizarse para pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad para el tratamiento del asma o para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne. Dado que la formulación granulada de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg, también puede usarse como una formulación alternativa al comprimido masticable de 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad.

Interacciones medicamentosas

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

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

Anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina: En los estudios de interacción con fármacos, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg), terfenadina, Digoxina y warfarina. Montelukast en dosis de ≥ 100 mg diarios administrados al estado estacionario farmacocinético no alteró significativamente las concentraciones plasmáticas de ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral que contenía


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balchás
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



122
ADIA

noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg El montelukast a dosis de 10 mg una vez al día, dosificado al estado farmacocinético en estado estacionario, no cambió el perfil de concentración plasmática de terfenadina (un sustrato de CYP3A4) o fexofenadina, el metabolito carboxilado y no prolongó el intervalo QTc después de la administración con terfenadina 60 Mg dos veces al día; No cambió el perfil farmacocinético ni la excreción urinaria de digoxina inmunorreactiva; No alteró el perfil farmacocinético de la warfarina (principalmente un sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) ni influyó en el efecto de una sola dosis oral de 30 mg de warfarina sobre el tiempo de protrombina ni sobre la relación normalizada internacional (INR).

Hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y descongestionantes: Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos adicionales, SINGULAIR se usó concomitantemente con una amplia gama de fármacos comúnmente prescritos en estudios clínicos sin evidencia de interacciones adversas clínicas. Estos medicamentos incluían hormonas tiroideas, hipnóticos sedantes, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y descongestionantes.

Inductores enzimáticos del citocromo P450 (CYP): El fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, disminuyó el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast aproximadamente 40% después de una dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de SINGULAIR. Es razonable emplear la monitorización clínica apropiada cuando los inductores potentes de enzimas CYP, tales como fenobarbital o rifampicina, se coadministran con SINGULAIR.

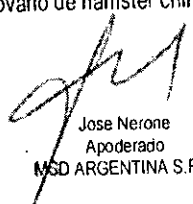
Efecto del montelukast en las enzimas del citocromo P450 (CYP): El montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 in vitro. Sin embargo, los datos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco con montelukast y rosiglitazona (un sustrato de sonda representativo de fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8) en 12 individuos sanos demostraron que la farmacocinética de rosiglitazona no se altera cuando los medicamentos son coadministrados, lo que indica que montelukast no inhibe CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, no se anticipa que el montelukast altere el metabolismo de fármacos metabolizados por esta enzima (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Basándose en otros resultados in vitro en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6.

Inhibidores enzimáticos del citocromo P450 (CYP): Los estudios in vitro han demostrado que el montelukast es un sustrato de CYP 2C8, 2C9 y 3A4. La administración concomitante de montelukast con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP 3A4, no produjo un aumento significativo en la exposición sistémica de montelukast. Los datos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco con montelukast y gemfibrozil (un inhibidor de CYP 2C8 y 2C9) demostraron que el gemfibrozil, a dosis terapéuticas, aumentaba la exposición sistémica de montelukast en 4,4 veces. La coadministración de itraconazol, gemfibrozil y montelukast no aumentó la exposición sistémica de montelukast. Basándose en la experiencia clínica disponible, no se requiere ajuste de dosis de montelukast tras la administración concomitante de gemfibrozil (ver Sobredosificación).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos en la fertilidad

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

Estudios de Toxicología Reproductiva

No se observó teratogenicidad a dosis orales de hasta 400 mg / kg / día y 300 mg / kg / día en ratas y conejos, respectivamente. Estas dosis fueron aproximadamente 100 y 110 veces la dosis oral diaria máxima recomendada en adultos, respectivamente, sobre la base de los AUC. Montelukast atraviesa la placenta después de la administración oral en ratas y conejos (ver Embarazo).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Asma

SINGULAIR se debe tomar una vez al día por la noche. Se recomiendan las siguientes dosis:

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de granulado. Para pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad: un paquete de 4 mg de granulado. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con asma no han sido establecidas.

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con asma para evaluar la eficacia relativa de la dosificación de la mañana frente a la noche. La farmacocinética del montelukast es similar si se dosifica por la mañana o por la noche. Se ha demostrado la eficacia del asma cuando el montelukast se administró por la noche sin tener en cuenta el tiempo de ingestión del alimento.

Broncoconstricción Inducido por el Ejercicio (BIE)


Para la prevención del BIE, se debe tomar una sola dosis de SINGULAIR al menos 2 horas antes del ejercicio. Se recomiendan las siguientes dosis:

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

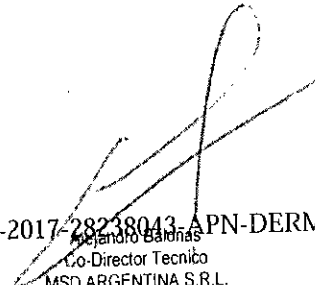
No se debe tomar una dosis adicional de SINGULAIR dentro de las 24 horas posteriores a una dosis anterior. Los pacientes que ya toman SINGULAIR diariamente para otra indicación (incluyendo asma crónica) no deben tomar una dosis adicional para prevenir el EIB. Todos los pacientes deben tener disponible para el rescate un β -agonista de acción corta. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 6 años de edad. La administración diaria de SINGULAIR para el tratamiento crónico del asma no ha sido establecida para prevenir episodios agudos de EIB.

Rinitis alérgica



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Fernando Baldón
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Para la rinitis alérgica, SINGULAIR se debe tomar una vez al día. Se demostró la eficacia de la rinitis alérgica estacional cuando el montelukast se administró por la mañana o por la noche sin tener en cuenta el tiempo de ingestión de alimentos. El tiempo de administración puede individualizarse 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 de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de granulado.

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

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

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de granulado.

Para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad: un paquete de 4 mg de granulado.

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

Asma y rinitis alérgica

Los pacientes con asma y rinitis alérgica deben tomar sólo una dosis de SINGULAIR diariamente en la noche.

Instrucciones para la administración del granulado de uso oral

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

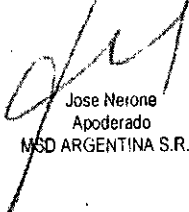
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Asma aguda

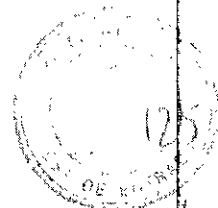
SINGULAIR no está indicado para el uso en la reversión del broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo estado asmático. Se debe aconsejar a los pacientes que dispongan de medicación de rescate apropiada. La terapia con SINGULAIR puede continuar durante las exacerbaciones agudas del asma. Los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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Bañón
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

página 7 de 16



Uso Concomitante de Corticosteroides

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

Sensibilidad a la aspirina

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

Eventos Neuropsiquiátricos

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos que toman SINGULAIR. Los informes posteriores a la comercialización con el uso de SINGULAIR incluyen agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, perturbación de la atención, anomalías del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, deterioro de la memoria, inquietud, sonambulismo, pensamiento suicida y comportamiento suicida, Tic, y temblor. Los detalles clínicos de algunos informes post-comercialización de SINGULAIR parecen ser coherentes con un efecto inducido por fármacos.

Los pacientes y los prescriptores deben estar alertas para los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a su prescriptor si estos cambios ocurren. Los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con SINGULAIR si ocurren tales eventos (ver Reacciones Adversas).

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes con asma en terapia con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, presentando a veces características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con corticosteroides sistémicos. Estos eventos se han asociado a veces con la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben estar alertas a la eosinofilia, erupción vascular, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o neuropatía en los pacientes. No se ha establecido una asociación causal entre SINGULAIR y estas condiciones subyacentes (ver Reacciones Adversas).

Fenilcetonuria

Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados de que los comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg contienen fenilalanina (un componente de aspartamo), 0,674 y 0,842 mg por tableta masticable de 4 mg y 5 mg, respectivamente.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Categoría B: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana. SINGULAIR debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
 Alejandro Balunas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



126

Efecto teratogénico: No se observó teratogenicidad en ratas y conejos en dosis de aproximadamente 100 y 110 veces, respectivamente, la dosis oral máxima recomendada diaria en adultos basada en AUC. Durante la experiencia de comercialización en todo el mundo, infrecuentemente han ocurrido reportes de defectos congénitos en miembros superiores en los nacidos de mujeres que estuvieron tomando SINGULAIR durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres, también estaban tomando otras medicaciones antiasmáticas durante el embarazo. No se ha establecido una relación causal entre estos efectos y SINGULAIR.

Lactancia:

Los estudios en ratas han demostrado que el montelukast se excreta en la leche. No se sabe si montelukast se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando SINGULAIR se administra a una madre lactante.

Uso en Pediatría:

La seguridad y eficacia de SINGULAIR se han establecido en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos con asma de 6 a 14 años de edad. Los perfiles de seguridad y eficacia en este grupo de edad son similares a los observados en los adultos (ver Reacciones Adversas, Farmacología Clínica y Poblaciones Especiales).

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 rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad se apoya en la extrapolación de la eficacia demostrada en pacientes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica, así como la suposición de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones.

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

En un análisis de 172 pacientes pediátricos, 124 de los cuales fueron tratados con SINGULAIR, en un placebo de 6 semanas, doble ciego, se ha demostrado la seguridad de SINGULAIR 4 mg de granulado en pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad con estudios controlados de asma (ver Reacciones Adversas). La eficacia de SINGULAIR en este grupo de edad se extrapola a partir de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad o mayores con asma basada en una exposición sistémica media similar (AUC) y que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto del fármaco son sustancialmente similares entre estas poblaciones. Con el apoyo de los datos de eficacia de un ensayo de seguridad en el que la eficacia fue una evaluación exploratoria.

La seguridad de SINGULAIR 4 mg y tabletas masticables de 5 mg en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con rinitis alérgica se apoya en los datos de estudios realizados en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con asma. Un estudio de seguridad en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional demostró un perfil de seguridad similar (ver Reacciones Adversas). La seguridad de SINGULAIR 4 mg de granulado en pacientes pediátricos de tan sólo 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne se apoya en la extrapolación de datos de seguridad obtenidos de estudios realizados en pacientes pediátricos de 6 meses a 23 meses de edad con asma y de datos farmacocinéticos. Comparando exposiciones sistémicas en pacientes de 6 meses a 23 meses de edad a exposiciones sistémicas en adultos.

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

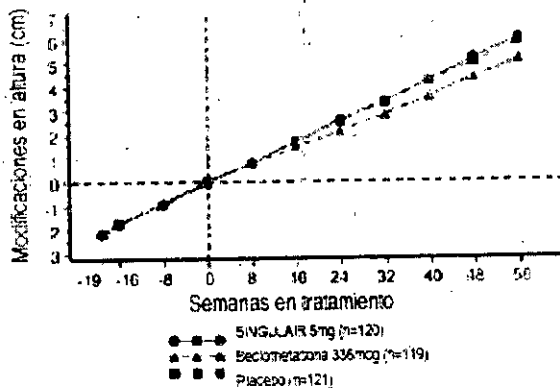
IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
 Alejandro Balónas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

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

Tasa de crecimiento en pacientes pediátricos:

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

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



* Los errores estándar de los medios de grupo de tratamiento en cambio de altura son demasiado pequeños para ser visibles en la parcela

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

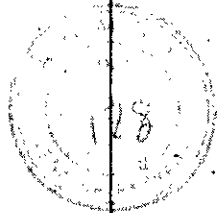
Insuficiencia hepática:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver Farmacología Clínica).

Insuficiencia renal:

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

Interacciones Medicamentosas:

No se necesita ajustar la dosis cuando se administra SINGULAIR con teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina, warfarina, gemfibrozil, itraconazol, hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, descongestivos y Citocromo P450 (CYP) inductores de enzimas (ver Farmacología Clínica).

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

En los ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 5% y mayor que el placebo) fueron: infección respiratoria superior, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, gripe, rinorrea, sinusitis, otitis. Adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores con Asma

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

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

	SINGULAIR 10mg/día (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
Cuerpo en su conjunto		
Dolor abdominal	2,9	2,5
Astenia / fatiga	1,8	1,2
Fiebre	1,5	0,0
Trauma	1,0	0,8
Trastornos del sistema digestivo		
Dispepsia	2,1	1,1
Dolor dental	1,7	1,0
Gastroenteritis infecciosa	1,5	0,5
Sistema nervioso / psiquiátrico		

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balón
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



125

<i>Dolor de cabeza</i>	18,4	18,1
<i>Mareo</i>	1,9	1,4
Trastornos del sistema respiratorio		
<i>Influenza</i>	4,2	3,9
<i>Tos</i>	2,7	2,4
<i>Congestión nasal</i>	1,6	1,3
Trastornos de la piel y de la piel		
<i>Erupción</i>	1,6	1,2
Valores de Laboratorio*		
<i>Aumento de ALT</i>	2,1	2,0
<i>Aumento de AST</i>	1,6	1,2
<i>Pyuria</i>	1,0	0,9

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

La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo.

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

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

Niños de 6 a 14 años de edad con Asma

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

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

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

Niños de 2 a 5 años de edad con Asma

Se ha evaluado la seguridad de SINGULAIR en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en estudios de dosis única y múltiple. De forma acumulada, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad fueron tratados con SINGULAIR durante al menos 3 meses, 230 por 6 meses o

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Baidon
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



130
ADAS

más, y 63 pacientes durante un año o más en ensayos clínicos. En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y con mayor frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, Gripe, erupción cutánea, dolor de oído, gastroenteritis, eczema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

Niños 6 a 23 meses de edad con Asma

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

SINGULAIR ha sido evaluado por seguridad en 175 pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad. El perfil de seguridad de SINGULAIR en un estudio clínico de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo fue generalmente similar al perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad. En los pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad que recibieron SINGULAIR, los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y con mayor frecuencia que en pacientes pediátricos que recibieron placebo: infección respiratoria superior, sibilancias; otitis media; Faringitis, amigdalitis, tos; Y la rinitis. La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre SINGULAIR y placebo. Adultos y Adolescentes 15 Años

Adolescentes de 15 años de edad o mayores con Rinitis Alérgica Estacional

SINGULAIR ha sido evaluado para la seguridad en 2199 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en ensayos clínicos. SINGULAIR administrado una vez al día por la mañana o por la noche tenía un perfil de seguridad similar al del placebo. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se informó el siguiente episodio con SINGULAIR con una frecuencia $\geq 1\%$ y con una incidencia mayor que el placebo: infección de las vías respiratorias superiores. 1,9% de los pacientes que recibieron SINGULAIR frente al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio clínico controlado con placebo de 4 semanas, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en estudios de 2 semanas. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

Niños de 2 a 14 años de edad con Rinitis Alérgica Estacional

SINGULAIR se ha evaluado en 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de seguridad de 2 semanas. SINGULAIR administrado una vez al día por la noche tenía un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y con una incidencia mayor que el placebo: dolor de cabeza, otitis media, faringitis e infección respiratoria superior.


Adolescentes de 15 años de edad o mayores con Rinitis Alérgica Perenne

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

Niños de 2 a 14 años de edad con Rinitis Alérgica Perenne


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

131

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

Experiencia Post-comercialización

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: tendencia aumentada de sangrado, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia infiltración hepática eosinofílica.

Trastornos psiquiátricos: agitación, incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteración de la atención, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, pérdida de memoria, inquietud, sonambulismo, pensamiento y comportamiento suicida (tendencia suicida), tic y temblor (ver Advertencias y Precauciones).

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

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, eosinofilia pulmonar.

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

Trastornos hepatobiliares: En pacientes tratados con SINGULAIR se han notificado casos de hepatitis colestásica, hepatocelular hepática y de hígado mixto. La mayoría de ellos ocurrieron en combinación con otros factores de confusión, como el uso de otros medicamentos o cuando se administró SINGULAIR a pacientes que tenían un potencial subyacente de enfermedad hepática, como el consumo de alcohol u otras formas de hepatitis. *Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:* angioedema, hematomas, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

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

Trastornos renales y urinarios: enuresis en niños

Trastornos generales y del sitio de administración: edema.

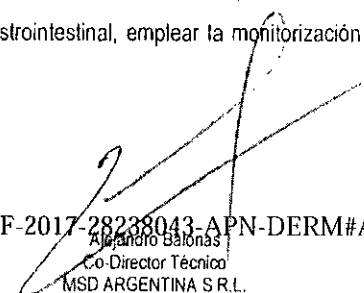
Los pacientes con asma en terapia con SINGULAIR pueden presentar eosinofilia sistémica, presentando a veces características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, una afección que a menudo se trata con corticosteroides sistémicos. Estos eventos se han asociado a veces con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

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de SINGULAIR. En estudios de asma crónica, se ha administrado montelukast a pacientes adultos a dosis de hasta 200 mg diarios durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, en dosis de hasta 900 mg diarios durante una semana aproximadamente, sin reacciones adversas de importancia clínica. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habitual. Por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear la monitorización clínica e instituir terapia de soporte, si es necesario.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balonás
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



132

Se han reportado casos de sobredosificación aguda en la experiencia post-comercialización y en los estudios clínicos con SINGULAIR. Estos incluyeron reportes en adultos y niños con dosis de hasta 1000 mg. Los resultados clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos. En la mayoría de las comunicaciones de sobredosificación, no se reportaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad de SINGULAIR e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos, e hiperactividad psicomotoriz.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

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

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

PRESENTACIONES

SINGULAIR 10 mg Comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

SINGULAIR 4 mg y 5 mg Comprimidos masticables se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos masticables.

SINGULAIR Granulado de 4 mg se presenta en envases con 30 sobres con 500 mg de granulado cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.929.

Fabricado por:

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

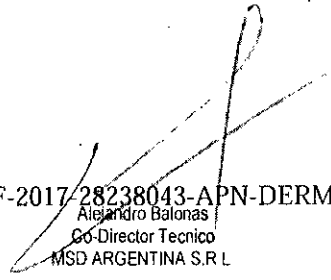
SINGULAIR 4 mg Granulado: DSM Pharmaceuticals Inc. 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, North Carolina, 27834, Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA.

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

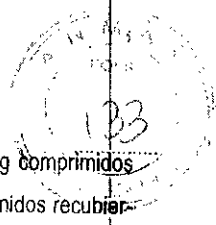
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Representante en Uruguay: Cía. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T. Q.F.: Carolina Harley. SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables Reg. MSP N° 37.680, SINGULAIR 5 mg comprimidos masticables Reg. MSP N° 35.984, SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos Reg. MSP N° 35.983 y SINGULAIR 4 mg granulado Reg. MSP N° 42.126. Venta Bajo Receta profesional.

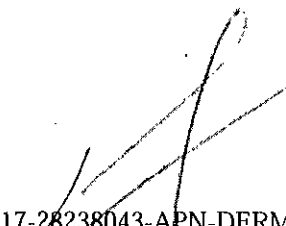
Importado y comercializado en Paraguay por: Sidus S.A. Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables Reg. San. N° 17911-01-EF, SINGULAIR 5 mg comprimidos masticables Reg. San. N° 18031-01-EF, SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos Reg. San. N° 18175-01-EF, SINGULAIR 4 mg granulados Reg. San. N° 17711-01-EF. En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800

Última Revisión ANMAT:

MK0476-ARG-2017-015411


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28238043-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 13091-17-0 certif 46.929

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117554
Date: 2017.11.14 13:40:13 -0300

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117554
Date: 2017.11.14 13:40:14 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SINGULAIR®

Montelukast

- 10 mg - Comprimidos recubiertos
 - 4 mg y 5 mg - Comprimidos masticables
 - 4 mg - Granulado
- Vía de administración oral
- VENTA BAJO RECETA

Lea el folleto de información al paciente que viene con SINGULAIR antes de empezar a tomarlo y cada vez que reciba una recarga. Es posible que haya nueva información. Este folleto no toma el lugar de hablar con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

¿Qué es SINGULAIR?

SINGULAIR (montelukast sódico) contiene montelukast sódico como principio activo

Cada comprimido de 10 mg contiene 10 mg de montelukast (como sal sódica), cada comprimido masticable de 5 mg contiene 5 mg de montelukast (como sal sódica), cada comprimido masticable de 4 mg contiene 4 mg de montelukast (como sal sódica) y cada sobre de granulado de 4 mg contiene 4 mg de montelukast (como sal sódica).

Además, SINGULAIR contiene los siguientes componentes inactivos:

SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos: Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Lactosa monohidratada, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Óxido férrico rojo, Óxido férrico amarillo, Cera carnauba.

SINGULAIR 4 mg y 5 mg comprimidos masticables: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Óxido férrico rojo, Croscarmelosa sódica, Sabor cereza, Aspartamo. Estearato de magnesio.

SINGULAIR 4 mg Granulado: Manitol, Hidroxipropilcelulosa LF. Estearato de magnesio.

SINGULAIR es un medicamento recetado que bloquea sustancias en el cuerpo llamadas leucotrienos. Esto puede ayudar a mejorar los síntomas de asma y rinitis alérgica. SINGULAIR no contiene un esteroide.

SINGULAIR se utiliza para:

1. Prevenir los ataques de asma y el tratamiento a largo plazo del asma en adultos y niños de 12 meses o más.

No tome SINGULAIR si necesita alivio de inmediato por un ataque repentino de asma. Si recibe un ataque de asma, debe seguir las instrucciones que su proveedor de atención médica le dio para tratar ataques de asma.

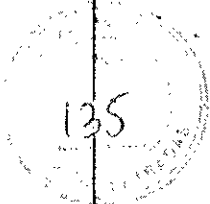
2. Prevenir el asma inducida por el ejercicio en personas de 6 años de edad y mayores.
3. Ayudar a controlar los síntomas de la rinitis alérgica (estornudos, congestión nasal, secreción nasal, picazón en la nariz). SINGULAIR se utiliza para tratar:

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balónas
C6 Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



- Alergias al aire libre que ocurren parte del año (rinitis alérgica estacional) en adultos y niños de 2 años o más, y
- Alergias en interiores que ocurren durante todo el año (rinitis alérgica perenne) en adultos y niños de 6 meses o más.

¿Quién no debe tomar SINGULAIR?

No tome SINGULAIR si usted es alérgico a cualquiera de sus componentes.

Ver el final de este prospecto para una lista completa de los ingredientes en SINGULAIR.

¿Qué debo decirle a mi médico (o profesional de salud) antes de usar SINGULAIR?

Antes de tomar SINGULAIR, dígame a su médico si:

- son alérgicos a la aspirina
- tienen fenilcetonuria. Las tabletas masticables de SINGULAIR contienen aspartamo, una fuente de fenilalanina
- tener cualquier otra condición médica
- están embarazadas o planean quedar embarazadas. Hable con su médico si está embarazada o planea quedar embarazada, ya que SINGULAIR puede no ser adecuado para usted.
- están amamantando o planean amamantar. No se sabe si SINGULAIR pasa a su leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras toma SINGULAIR.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y sin receta, vitaminas y suplementos herbales. Algunos medicamentos pueden afectar la forma en que SINGULAIR funciona, o SINGULAIR puede afectar el funcionamiento de sus otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar SINGULAIR?

Para cualquiera que tome SINGULAIR:

- Tome SINGULAIR exactamente según lo prescrito por su médico. Su médico le dirá cuánto debe tomar SINGULAIR y cuándo debe tomarlo.
- No deje de tomar SINGULAIR o cambie cuando lo toma sin hablar con su proveedor de atención médica.
- Usted puede tomar SINGULAIR con comida o sin alimentos. Vea la información a continuación en la sección "¿Cómo debo darle SINGULAIR granulado a mi hijo?" Para obtener información sobre qué alimentos y líquidos se pueden tomar con SINGULAIR granulado.
- Si usted o su hijo se olvidan de una dosis de SINGULAIR, tome la siguiente dosis a su hora normal. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Si usted toma demasiado SINGULAIR, llame a su proveedor de atención médica o un centro de control de venenos de inmediato

Para adultos y niños de 12 meses de edad y mayores con asma:

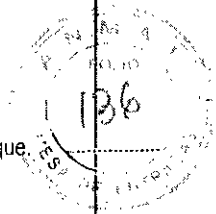
- Tome SINGULAIR 1 vez al día, por la noche. Continúe tomando SINGULAIR todos los días durante el tiempo que su proveedor de atención médica lo recete, incluso si no tiene síntomas de asma.
- Informe de inmediato a su profesional de la salud si sus síntomas de asma empeoran o si necesita usar su medicamento de inhalación de rescate con más frecuencia para los ataques de asma.
- No tome SINGULAIR si necesita alivio inmediatamente de un ataque repentino de asma. Si usted recibe un ataque de asma, debe seguir las instrucciones que su proveedor de atención médica le dio para tratar los ataques de asma.
- Siempre tenga su medicamento de inhalación de rescate con usted para los ataques de asma.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



• No deje de tomar o baje la dosis de sus otros medicamentos para el asma a menos que su proveedor de atención médica le indique.

Para pacientes de 6 años de edad y mayores para la prevención del asma inducida por el ejercicio:

- Tome SINGULAIR al menos 2 horas antes del ejercicio.
- Siempre tenga su medicamento de inhalación de rescate con usted para los ataques de asma.
- Si toma SINGULAIR todos los días por asma crónica o rinitis alérgica, **no tome** otra dosis para prevenir el asma inducida por el ejercicio. Hable con su proveedor de atención médica acerca de su tratamiento para el asma inducida por el ejercicio.
- **No tome 2 dosis de SINGULAIR en 24 horas (1 día).**

Para adultos y niños de 2 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional, o para adultos y niños de 6 meses de edad y mayores con rinitis alérgica perenne:

- Tome SINGULAIR 1 vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día.

¿Cómo debo administrar los granulados de SINGULAIR a mi hijo?

Administre SINGULAIR granulados a su hijo exactamente como lo indique su proveedor de atención médica.

No abra el sobre hasta que esté listo para usarlo.

Los granulados de SINGULAIR 4mg se pueden administrar:

- directamente en la boca; o
- disueltos en 1 cucharada (5 ml) de fórmula para bebés o leche de madre, fría o a temperatura ambiente; o
- mezclado con 1 cucharada de uno de los siguientes alimentos blandos a temperatura fría o a temperatura ambiente: compota de manzana, zanahoria triturada, arroz o helado.

Dele al niño toda la mezcla inmediatamente, dentro de los 15 minutos.

No guarde ningún resto de la mezcla de SINGULAIR (granulados mezclados con alimentos, fórmula para bebés o leche materna) para su uso posterior. Deseche cualquier porción sin usar.

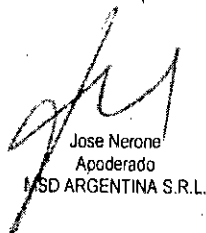
No mezcle los granulados de SINGULAIR con cualquier bebida líquida que no sea la fórmula para bebés o la leche materna.

Su niño puede beber otros líquidos después de tragar la mezcla.

¿Cuál es la dosis de SINGULAIR?

La dosis de SINGULAIR prescrita para su enfermedad o la de su hijo se basa en la edad:

- De 6 a 23 meses: un paquete de 4 mg de granulados.
- 2 a 5 años: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de granulados.
- De 6 a 14 años: un comprimido masticable de 5 mg.
- De 15 años en adelante: un comprimido de 10 mg.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



¿Qué debo evitar mientras tomo SINGULAIR?

Si tiene asma y la aspirina hace que sus síntomas de asma empeoren, continúe evitando tomar aspirina u otros medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mientras toma SINGULAIR.

¿Qué efectos indeseables puede tener SINGULAIR?

• **Comportamiento y cambios relacionados con el estado de ánimo:** Informe de inmediato a su proveedor de cuidado de salud si usted o su hijo tiene alguno de estos síntomas mientras toma SINGULAIR:

- agitación incluyendo comportamiento agresivo o hostilidad
- problemas de atención
- sueños malos o vívidos
- depresión
- desorientación (confusión)
- sentirse ansioso
- alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están realmente allí)
- irritabilidad
- problemas de memoria
- inquietud
- caminar dormido
- pensamientos y acciones suicidas (incluido el suicidio)
- temblor
- problemas para dormir
- movimientos musculares incontrolados


• **Aumento de ciertos glóbulos blancos (eosinófilos) y posibles vasos sanguíneos inflamados en todo el cuerpo (vasculitis sistémica).** Rara vez, esto puede suceder en personas con asma que toman SINGULAIR. Esto a veces ocurre en personas que también toman un medicamento esteroideo por boca que está siendo detenido o la dosis se está reduciendo.

Informe de inmediato a su profesional de la salud si presenta uno o más de estos síntomas:

- una sensación de pines y agujas o entumecimiento de brazos o piernas
- una enfermedad similar a la gripe
- erupción
- inflamación severa (dolor e hinchazón) de los senos paranasales (sinusitis)


Los efectos secundarios más comunes con SINGULAIR incluyen:

- infección de las vías respiratorias altas
- fiebre
- dolor de cabeza
- dolor de garganta
- tos
- dolor de estómago
- diarrea
- dolor de oído o infección del oído
- gripe
- secreción nasal



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



IF-2017-28288133-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balboa
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



136

- infección de los senos paranasales

Otros efectos secundarios con SINGULAIR incluyen:

- aumento de la tendencia al sangrado, bajo recuento de plaquetas
- reacciones alérgicas [incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y / o garganta (que puede causar problemas para respirar o deglutir), urticaria y picazón]
- mareos, somnolencia, agujeritos y entumecimiento, convulsiones o convulsiones,
- palpitaciones
- sangrado nasal, congestión nasal, inflamación (inflamación) de los pulmones
- acidez estomacal, indigestión, inflamación del páncreas, náusea, malestar estomacal o intestinal, vómitos
- hepatitis
- hematomas, erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica) que pueden ocurrir sin previo aviso
- dolor en las articulaciones, dolores musculares y calambres musculares
- mojar la cama en los niños
- cansancio, hinchazón

Dígale a su médico si usted tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de SINGULAIR. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.
Hóspital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿Cuánto tiempo debo guardar este medicamento?

No use este medicamento después de la fecha que se indica en el envase.

¿Cómo se debe almacenar SINGULAIR?

Manténgalo a temperatura ambiente en un lugar seco.

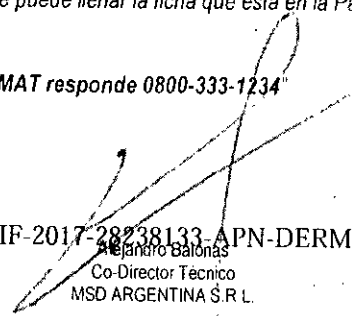
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 46.929.

Fabricado por:

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

SINGULAIR 4 mg Granulado: DSM Pharmaceuticals Inc. 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, North Carolina, 27834, Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: Cia. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T. Q.F.: Carolina Harley. SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables Reg. MSP N° 37.680, SINGULAIR 5 mg comprimidos masticables Reg. MSP N° 35.984, SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos Reg. MSP N° 35.983 y SINGULAIR 4 mg granulados Reg. MSP N° 42.126. Venta Bajo Receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: Sidus S.A. Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko. Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables Reg. San. N° 17911-01-EF, SINGULAIR 5 mg comprimidos masticables Reg. San. N° 18031-01-EF, SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos Reg. San. N° 18175-01-EF, SINGULAIR 4 mg granulados Reg. San. N° 17711-01-EF. En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800


¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:

MK0476-ARG-2017-015411


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT
Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

página 6 de 6



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28238133-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 13091-17-0 certif 46.929

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.14 13:40:36 -0300

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.14 13:40:36 -0300