Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1235

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000294-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SINGULAIR / MONTEKULAST (COMO SAL SÓDICA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 4 mg; 5 mg; GRANULADO 4 mg, aprobada por Certificado Nº 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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SINGULAIR / MONTEKULAST (COMO SAL SÓDICA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 4 mg; 5 mg; GRANULADO 4 mg, aprobada por Certificado Nº 46.929 y Disposición Nº 1584/98, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 41 a 94.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1584/98 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 58, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.929 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000294-12-2

DISPOSICIÓN Nº 1235

nc

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1235 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.929 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: SINGULAIR / MONTEKULAST (COMO SAL SÓDICA), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 4 mg; 5 mg; GRANULADO 4 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1584/98.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005757-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4606/11.-	Prospectos de fs. 41 a 94, corresponde desglosar de fs. 41 a 58.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Certificado de Autorización Nº 46.929 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 01 MAR 2012, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-000294-12-2

DISPOSICIÓN Nº 1235

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

SINGULAIR®

MONTELUKAST SÓDICO, MSD

Comprimidos Recubiertos de 10 mg

Comprimidos Masticables de 4 mg y 5 mg

Granulado de 4 mg

INDUSTRIA INGLESA **[para SINGULAIR 4 mg, 5 mg y 10 mg]** VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **[para SINGULAIR 4 mg granulado]**

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

	SINGULAIR 10 mg/comp.
Montelukast (como sal sódica)	10,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,73 mg
Celulosa microcristalina	89,03 mg
Lactosa monohidratada	89,03 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 contiene:

	SINGULAIR 4 mg/comp.	SINGULAIR 5 mg/comp.
Montelukast (como sal sódica)	4,00 mg	5,00 mg
Manitol	161,80 mg	201,35 mg
Celulosa microcristalina	52,80 mg	66,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	7,20 mg	9,00 mg
Óxido férrico rojo	0,36 mg	0,45 mg
Croscarmelosa sódica	7,20 mg	9,00 mg
Sabor cereza	3,60 mg	4,50 mg
Aspartame	1,20 mg	1,50 mg
Estearato de magnesio	2,40 mg	3,00 mg

Argentina) Inc.
Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Cada sobre de 500 mg de granulado contiene:

	SINGULAIR Granulado de 4 mg
Montelukast (como sal sódica)	4,00 mg
Manitol	484,20 mg
Hidroxipropilcelulosa LF	10,40 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

SINGULAIR® (montelukast sódico), es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, activo por vía oral, que inhibe específicamente los receptores de cisteinil leucotrieno ($CysLT_1$). Se encuadra según el Código ATC como: R03DC – Antagonista de receptores de leucotrienos.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC_4, LTD_4, LTE_4) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT). El receptor CysLT tipo 1 ($CysLT_1$) 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 broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos. En la rinitis alérgica, los CysLTs se liberan de la mucosa nasal después de la exposición a los alergenos durante las reacciones de la fase temprana y tardía, y se asocian con los síntomas de la rinitis alérgica. Se ha demostrado que la exposición intranasal con CysLTs aumenta la resistencia nasal de las vías respiratorias y los síntomas de la obstrucción nasal.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Pablo Balcar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que mejora significativamente los parámetros de la inflamación asmática. Basado en bioensayos bioquímicos y farmacológicos, éste se une con una gran afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$ (en preferencia a otros receptores farmacológicamente importantes de la vía aérea como los receptores protanoides, colinérgicos o β adrenérgicos). Montelukast inhibe potentemente las acciones fisiológicas de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 y el receptor $CysLT_1$ sin alguna actividad agonista.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto de 10 mg, la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se obtiene en 3 horas (T_{max}) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la C_{max} no se ven afectadas por una comida estándar.

Con el comprimido masticable de 5 mg, la C_{max} se alcanzó a las 2 horas de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73 %.

Con el comprimido masticable de 4 mg, la C_{max} se alcanzó a las 2 horas de la administración en pacientes pediátricos de 2 a 5 años en ayunas.

La formulación granulada oral de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg cuando es administrado a adultos en ayunas. La administración conjunta con puré de manzanas o una comida estándar con la formulación granulada oral no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de montelukast determinada por AUC (1225.7 vs. 1223.1 ng.hr/mL con y sin puré de manzanas, respectivamente, y 1191.8 vs. 1148.5 ng.hr/mL con y sin una comida estándar, respectivamente).

La seguridad y la eficacia se demostraron en estudios clínicos donde se administraron, un comprimido masticable de 4 mg, un comprimido masticable de 5 mg, y un comprimido recubierto de 10 mg, independiente-

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

mente del momento de la ingestión de alimentos. La seguridad de **SINGULAIR** fue también demostrada en un estudio clínico en el que la formulación oral granulada de 4 mg fue administrada independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

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 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 o 2D6.

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 recogidas fecales de 5 días y < 0,2 % 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.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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. No hay diferencias en la farmacocinética en la administración en la mañana o la noche. Durante dosificación diaria con 10 mg de montelukast, hay una pequeña acumulación de la droga madre en plasma (~ 14%).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Montelukast produce una potente inhibición de los receptores de los leucotrienos cisteinílicos de las vías respiratorias, como se demuestra en la capacidad para inhibir la broncoconstricción debida a LTD_4 inhalado en pacientes asmáticos. Dosis tan bajas como 5 mg causan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD_4.

Montelukast causa broncodilatación dentro de las 2 horas de la administración oral; estos efectos fueron aditivos a la broncodilatación causada por un ß-agonista.

Los estudios clínicos en adultos de 15 años de edad o mayores demostraron que no hay un beneficio clínico adicional utilizando dosis superiores a 10 mg diarios de montelukast. Esto fue demostrado en dos estudios de asma crónica en los que se utilizaron dosis de hasta 200 mg diarios una vez por día y en una prueba de ejercicio utilizando dosis de hasta 50 mg, llevado a cabo al final del intervalo de administración diaria de la dosis, una vez por día.

INDICACIONES:

SINGULAIR está indicado en pacientes adultos y niños a partir de los 12 meses de edad para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma, incluyendo la prevención de los síntomas diurnos y nocturnos, el tratamien-

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

to de pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y la prevención de la bronco-constricción inducida por el ejercicio.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

SINGULAIR debe tomarse una vez al día. En asma el producto debe administrarse por la noche.

En rinitis alérgica, debe individualizarse el momento de administración según las necesidades del paciente.

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

Adultos de 15 años de edad o mayores con Asma y/o Rinitis Alérgica

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

Niños de 6 a 14 años de edad con Asma y/o Rinitis Alérgica

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

Niños de 2 a 5 años de edad con Asma y/o Rinitis Alérgica

La dosificación para niños de 2 a 5 años es de un comprimido masticable de 4 mg al día o un sobre de 4 mg de granulado por vía oral al día.

Niños de 12 meses a 2 años de edad con Asma

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

La dosificación para niños de 12 meses a 2 años de edad es de un sobre de 4 mg de granulado por vía oral al día.

Niños de 6 meses a 2 años de edad con Rinitis Alérgica Perenne

La dosificación para niños de 6 meses a 2 años de edad es de un sobre de 4 mg de granulado por vía oral al día.

Administración del granulado de uso oral

SINGULAIR Granulado puede ser administrado directamente en la boca, mezclado con una cucharada llena de comida suave fría o a temperatura ambiente (Ej. puré de manzana), o disuelto en una cuchara de té llena (5 ml) de leche formulada para bebés o leche materna fría o a temperatura ambiente. El sobre no debe abrirse hasta ser utilizado. Luego de abrir el sobre, el contenido total de **SINGULAIR** granulado debe ser administrado inmediatamente (dentro de los 15 minutos). Si **SINGULAIR** granulado se mezcla con comida o se disuelve en leche formulada para bebés o leche materna, no se debe guardar para utilizar en futuras tomas. **SINGULAIR** granulado no está preparado para ser disuelto en otro líquido que no sea leche formulada para bebés o leche materna para su administración. Sin embargo, luego de la administración se pueden ingerir líquidos.

Recomendaciones Generales

SINGULAIR produce su efecto terapéutico sobre los parámetros de control del asma en el transcurso de un día. **SINGULAIR** Comprimidos, Comprimidos Masticables y Granulado se pueden tomar con o sin alimentos. Se debe recomendar a los pacientes que continúen el tratamiento con **SINGULAIR** tanto mientras su asma está controlada como durante los períodos de empeoramiento del asma.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en niños, en los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal o con deterioro hepático leve a moderado, ni según el sexo del paciente.

Tratamiento con SINGULAIR en relación a otros tratamientos para el asma

Se puede agregar **SINGULAIR** al tratamiento antiasmático en curso de un paciente.

Reducción del tratamiento concomitante:

Tratamientos broncodilatadores: Se puede agregar **SINGULAIR** al tratamiento de los pacientes en los que un broncodilatador solo no controla suficientemente el asma. Cuando se aprecia una respuesta clínica (usualmente después de la primera dosis) se puede disminuir el tratamiento broncodilatador de acuerdo con la tolerabilidad del paciente.

Corticosteroides inhalatorios: El tratamiento con **SINGULAIR** proporciona un beneficio clínico adicional a los pacientes tratados con corticosteroides inhalatorios. Se puede disminuir la dosis del corticosteroide de acuerdo con la tolerabilidad del paciente. Esa disminución de la dosis se debe hacer gradualmente y bajo supervisión médica. En algunos pacientes es posible ir disminuyendo la dosis del corticosteroide inhalatorio hasta suspenderlo por completo. No se deben sustituir bruscamente los corticosteroides inhalatorios con **SINGULAIR**.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

PRECAUCIONES:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

No se ha determinado la eficacia de **SINGULAIR** por vía oral en el tratamiento de los ataques asmáticos agudos. Por lo tanto, los comprimidos de **SINGULAIR** no se deben usar para tratar dichos ataques. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible la medicación de urgencia apropiada.

Aunque la dosis del corticosteroide inhalatorio concomitante se puede disminuir gradualmente bajo supervisión médica, no se deben sustituir bruscamente con **SINGULAIR** los corticosteroides inhalatorios o por vía oral.

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes tomando **SINGULAIR** (ver **EFECTOS ADVERSOS**). Dado que otros factores podrían haber contribuido a estos eventos, no se conoce si los mismos se relacionan al tratamiento con **SINGULAIR**. Los médicos deberían discutir estas experiencias adversas con sus pacientes y/o cuidadores. Se debería instruir a los pacientes y/o cuidadores de notificar a su médico si ocurren estos cambios.

La reducción de la dosis de corticosteroides por vía sistémica en pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo antagonistas de los receptores de leucotrienos, ha estado seguida en raros casos por la ocurrencia de uno o más de los siguientes efectos: eosinofilia, vasculitis cutánea, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y/o neuropatía diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, una vasculitis eosinofílica sistémica. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda tener precaución y efectuar un monitoreo clínico apropiado cuando se considera la reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos en pacientes que estén recibiendo **SINGULAIR**.

Embarazo

SINGULAIR no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. **SINGULAIR** se debe usar durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Se desconoce si **SINGULAIR** es excretado en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre **SINGULAIR** a una mujer que está amamantando.

Uso en Pediatría

SINGULAIR ha sido estudiado en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad no ha sido estudiada. Los estudios han demostrado que **SINGULAIR** no afecta la tasa de crecimiento de los pacientes pediátricos.

Empleo en Pacientes de Edad Avanzada

En los estudios clínicos, no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad de los pacientes, en los perfiles de eficacia y seguridad de **SINGULAIR**.

Interacciones Medicamentosas

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

SINGULAIR puede ser administrado con otros tratamientos usados comúnmente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y en el tratamiento de la rinitis alérgica. En los estudios sobre interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de las siguientes drogas: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática de montelukast disminuyó 40% aproximadamente con la administración concomitante de fenobarbital, pero no se recomienda ningún ajuste de la dosificación de **SINGULAIR**.

Los estudios in vitro han mostrado que el montelukast es un inhibidor del CYP 2C8. Sin embargo, la información provista por un estudio de interacción clínica droga/droga utilizando montelukast y rosiglitazona (sustancia de prueba representativa de las drogas primariamente metabolizadas por CYP 2C8) demostró que el montelukast in vivo no inhibe el CYP 2C8. Por lo tanto, no se prevé que el montelukast altere el metabolismo de las drogas metabolizadas por esta enzima (Ej. paclitaxel, rosiglitazona, y repaglinida).

REACCIONES ADVERSAS:

SINGULAIR ha sido generalmente bien tolerado. En general, las reacciones adversas, que usualmente fueron leves, no hicieron necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de reacciones adversas reportadas con **SINGULAIR** fue comparable a la observada con placebo.

Adultos de 15 años de edad o mayores con Asma

En los estudios clínicos, **SINGULAIR** ha sido evaluado en aproximadamente 2.600 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores. En dos estudios clínicos de similar diseño, de 12 semanas de duración y controlados con placebo, solamente se reportaron como efectos adversos relacionados con el medicamento en

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

1% o más de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con una incidencia mayor que con placebo: dolor abdominal y cefalea. Las incidencias de esos efectos en los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente diferentes.

En conjunto, en los estudios clínicos fueron tratados con **SINGULAIR** 544 pacientes durante al menos seis meses, 253 durante un año, y 21 durante dos años. Durante el tratamiento prolongado no cambió el perfil de reacciones adversas.

Niños de 6 a 14 años de edad con Asma

Se ha evaluado **SINGULAIR** en aproximadamente 475 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos es generalmente similar al de los adultos y al de placebo.

En un estudio clínico de ocho semanas controlado con placebo, sólo se reportó como reacción adversa relacionada con la droga en más del 1% de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con una incidencia mayor que con placebo: Cefalea. La incidencia de cefalea en los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa.

En los estudios en que se evaluó la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descripto para **SINGULAIR.**

En conjunto, fueron tratados con **SINGULAIR** 263 niños de 6 a 14 años de edad durante tres meses por lo menos, y 164 durante seis meses o más. Durante el tratamiento prolongado, no cambió el perfil de reacciones adversas.

Niños de 2 a 5 años de edad con Asma

Se ha evaluado **SINGULAIR** en 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad. En un estudio clínico de doce semanas, controlado con placebo, la única reacción adversa que se reportó como relacionada con la

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

droga en más del 1% de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con una incidencia mayor que con placebo, fue sed. La incidencia de sed en los dos grupos de tratamiento no fue significativamente diferente.

En conjunto, fueron tratados con **SINGULAIR** 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad, durante al menos tres meses, 230 durante seis meses o más, y 63 pacientes durante doce meses o más. Durante el tratamiento prolongado, no cambió el perfil de reacciones adversas.

Niños de 12 meses a 2 años de edad con Asma

SINGULAIR fue evaluado en 175 niños de 6 meses a 2 años de edad. En un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas de duración, las reacciones adversas reportadas como vinculadas a la droga en 1% o más de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con incidencia superior a los pacientes tratados con placebo fueron diarrea, hiperquinesia, asma, dermatitis eczematosa y erupción cutánea. La incidencia de estas reacciones adversas no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento.

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

En los estudios clínicos, **SINGULAIR** se ha evaluado en 2199 adultos de 15 años de edad o mayores para el tratamiento de la Rinitis Alérgica Estacional. **SINGULAIR** administrado una vez al día en la mañana o por la noche fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En los estudios clínicos controlados con placebo, no se observó ninguna reacción adversa vinculada a la droga en 1% o más de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con incidencia superior a los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico de cuatro semanas controlado con placebo, el perfil de seguridad fue consistente con lo observado en estudios de dos semanas. La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo en todos los estudios.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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 para el tratamiento de rinitis alérgica estacional, en un estudio clínico controlado con placebo de 2 semanas de duración. **SINGULAIR** administrado una vez al día por la noche fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad similar al del placebo. En este estudio, no se observó ninguna reacción adversa vinculada a la droga en 1% o más de los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con incidencia superior a los pacientes tratados con placebo.

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

SINGULAIR se ha evaluado en 3235 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica perenne, en dos estudios clínicos controlados con placebo de seis semanas de duración. **SINGULAIR** administrado una vez al día fue generalmente bien tolerado, con un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes con rinitis alérgica estacional y similar al de placebo. En estos dos estudios, no se reportaron reacciones adversas vinculadas a la droga con una incidencia mayor o igual al 1% en los pacientes tratados con **SINGULAIR** y con una incidencia superior a los pacientes tratados con placebo. La incidencia de somnolencia fue similar a la observada con placebo.

Análisis combinados de la Experiencia de Ensayos Clínicos

Se desarrolló un análisis combinado de los 41 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 6 estudios en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad) utilizando un método validado de evaluación de tendencias suicidas. Entre los 9929 pacientes que recibieron **SINGULAIR** y 7780 pacientes que recibieron placebo en esos estudios, hubo un paciente en el grupo

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

de **SINGULAIR** con ideación suicida. No hubo suicidios, intentos de suicido o actos preparatorios hacia el comportamiento suicida en cada grupo de tratamiento.

Se desarrolló un análisis combinado separado de 46 estudios clínicos controlados con placebo (35 estudios en pacientes de 15 años de edad y mayores; 11 estudios en pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad) para evaluar las experiencias adversas relacionadas al comportamiento (EARCs). Entre los 11673 pacientes que recibieron **SINGULAIR** y 8827 pacientes que recibieron placebo en estos estudios, la frecuencia de pacientes con al menos un EARC fue de 2.73% en pacientes que recibieron **SINGULAIR** y 2.27% en pacientes que recibieron placebo; la relación de probabilidades fue de 1.12 (IC 95% [0.93; 1.36]). Los ensayos clínicos incluidos en estos análisis combinados no fueron diseñados específicamente para evaluar la tendencia suicida o los EARC´s.

Experiencia Post-Comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas a partir de la comercialización:

Infecciones e infestaciones: Infección respiratoria alta.

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

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

Trastornos psiquiátricos: agitación, incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, alucinaciones, depresión, desorientación, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y comportamientos suicidas, temblor.

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

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Trastornos respiratorios, toráxicos y medisatínicos: epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: elevaciones de las ALT y AST, muy raramente hepatitis (incluyendo colestática, hepatocelular, daño hepático de patrón mixto).

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: angioedema, hematomas, eritema multiforme, eritema nodoso, prurito, erupción cutánea, urticaria.

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

Trastornos generales y del sitio de administración: astenia, fatiga, edema, pirexia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de **SINGULAIR**. En estudios de asma crónica, se ha administrado **SINGULAIR** 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.

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 psicomotriz.

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

SINGULAIR 10 mg Comprimidos Recubiertos se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

SINGULAIR 4 mg y 5 mg Comprimidos Masticables se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 60 y 90 comprimidos masticables.

SINGULAIR Granulado de **4 mg** se presenta en envases con 10, 28, 30 y 90 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. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Merck Sharp & Donme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

58

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Certificado N° 46.929

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

SINGULAIR 4 mg y 5 mg Comprimidos Masticables
SINGULAIR 10 mg Comprimidos Recubiertos
Fabricado por:

MERCK SHARP & DOHME Ltd.

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU,

Inglaterra.

SINGULAIR 4 mg Granulado

Fabricado por:

MERCK SHARP & DOHME CORP.

770 Summeytown Pike – West Point,

PA 19486 – EE.UU.

WPC-MK0476-MF-092011

Última Revisión ANMAT: .....

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436