

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS DE LOS
MEDICAMENTOS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES / TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Viena Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Bélgica	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruselas Bélgica	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	SINGULAIR	4 mg	Granulado	Oral	
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallin Estonia	Singulair Mini 4mg	4 mg	Granulado	Oral	
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallin Estonia	Singulair 4mg	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Países Bajos	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulado	Oral	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Alemania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Alemania	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Hungría	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hungría	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Reino Unido	Singulair Paediatric	4 mg	Granulado	Oral	
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Reino Unido	Singulair Paediatric	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Granulado	Oral	
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Granulado	Oral	
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Comprimidos masticables	Oral	4 mg
Letonia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letonia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulado	Oral	
Letonia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letonia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilna Lituania	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulado	Oral	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilna Lituania	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruselas Bélgica	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulado	Oral	
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruselas Bélgica	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granules	Oral	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Países Bajos	Singulair Kleuter	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsovia Polonia	SINGULAIR 4	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulado	Oral	
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Rumania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucarest Rumania	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulado	Oral	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Rumania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucarest Rumania	SINGULAIR 4 mg, comprimato masticabile	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Liubliana Eslovenia	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granulado	Oral	
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Liubliana Eslovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Eslovaquia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Países Bajos	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
España	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid España	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulado	Oral	
España	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid España	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Granulado	Oral	
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Países Bajos	Singulair	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granulado	Oral	
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4 mg	Comprimidos masticables	Vía oral	4 mg

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE SINGULAIR Y NOMBRES ASOCIADOS (VER ANEXO I)

El presente procedimiento de arbitraje tenía por objeto conseguir la armonización de la información del producto para Singulair 4 mg comprimidos masticables y 4 mg granulado oral con las indicaciones ya aprobadas para niños de 2 a 5 años y de 6 meses a 2 años en los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo (PRM), actuando Finlandia como Estado miembro de referencia. Al mismo tiempo, en este procedimiento de arbitraje el titular de la autorización de comercialización (MAH) actualizó el módulo 3 a un formato CTD (documento técnico común).

El principio activo de los productos Singulair es el montelukast sódico. Es un antagonista de los receptores de leucotrienos 1. El montelukast sódico ha sido empleado en terapia adicional (concomitante con esteroides inhalados) y para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Las formulaciones para uso pediátrico, comprimidos masticables de 4 mg y granulado oral de 4 mg, se comercializan desde 2000 y 2002, respectivamente. Desde 2002, las indicaciones del PRM también incluyen la monoterapia de formulaciones pediátricas de 4 mg en el tratamiento de asma leve en casos excepcionales, es decir, cuando no pueden utilizarse corticosteroides inhalados.

Singulair 4 mg comprimidos masticables está disponible todos los actuales Estados miembros de la UE (y en IS y NO) salvo en FR, desde la aprobación otorgada por Procedimiento de Reconocimiento Mutuo en 2000. Singulair 4 mg comprimidos masticables se aprobó en 16 Estados miembros (no en AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) en el PRM de 2002. También en IS y NO se ha concedido la autorización de comercialización para esta formulación.

Calidad

El MAH proporcionó módulos 3 armonizados en formato CTD para Singulair 4 mg granulado y Singulair 4 mg comprimidos masticables. Además, envió una propuesta de armonización para las secciones quimicofarmacéuticas del RCP y del prospecto.

Armonización de los RCP

El MAH seleccionó las secciones que presentaban mayores divergencias y debían ser objeto de armonización por el procedimiento de arbitraje. El resto de secciones de los RCP se armonizará tal y como han sido aprobadas en el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

Se presentaron las siguientes secciones de los RCP para su armonización: 4.1 Indicaciones terapéuticas, 4.2 Posología y forma de administración, 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, 4.8 Reacciones adversas y 6.5 Periodo de validez.

Los RCP propuestos por el MAH fueron los aprobados por el PRM de los «antiguos» Estados miembros y en CY e IS. Las indicaciones que figuran en estos RCP son las más restrictivas de las aprobadas en los Estados miembros de la UE y están aprobadas en la mayoría de los países.

Además, el último procedimiento de modificación terminó el 10 de septiembre de 2007, y los RCP que se aprobaron entonces coinciden con las propuestas del MAH en este procedimiento de arbitraje.

Eficacia clínica: Uso adicional

Singulair está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente leve a moderada no controlada suficientemente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta «a demanda» proporcionan un control clínico insuficiente del asma, en pacientes de 6 meses a 5 años de edad.

El solicitante/MAH proporcionó documentación justificativa para esta indicación de la presentación de 4 mg en granulado oral, en niños de 6 meses a 2 años, basándose en los datos farmacocinéticos PN

136/138, datos sobre la seguridad PN 176, y la extrapolación de la eficacia a este grupo de edad de la eficacia demostrada en niños de más edad (de 2-5 años, 6-14 años) según la directriz ICH E11. Se presentaron otros informes sobre la eficacia procedentes de dos ensayos clínicos (P176 y P072-02; a doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y de grupos paralelos) para las formulaciones en granulado oral y comprimidos masticables de 4 mg. El montelukast mostró una mejora en las variables del asma en comparación con el placebo. El efecto del montelukast sobre el asma fue modesto, pero constante en todo el espectro de variables y coherente con los resultados obtenidos en los estudios realizados con adultos y niños de más edad.

El solicitante/MAH también hizo referencia a una solicitud original relacionada con la presentación comprimido recubierto con película de 10 mg y comprimido masticable de 5 mg, que presenta los resultados de dos estudios clínicos controlados con placebo realizados con más de 1600 pacientes adultos con asma leve a moderada. Se demostró que el montelukast (10 mg una vez al día a la hora de acostarse) mejoraba las funciones respiratorias, reducía los síntomas del asma y el uso de agonistas β , y mejoraba la calidad de vida en comparación con el placebo. En tres estudios controlados con tratamiento activo, en cerca de 1000 pacientes adultos con asma leve a moderada se demostró que el efecto del montelukast (10 mg una vez al día) era mejor que el obtenido con el placebo, pero inferior al obtenido con dipropionato de beclometasona inhalado (400 μ g/día).

El solicitante/MAH también hizo referencia a una solicitud original relacionada con la presentación 5 mg comprimido masticable, que presenta los resultados de un estudio realizado con 336 pacientes pediátricos (6 a 14 años). Se demostró que el montelukast (5 mg una vez al día) tenía un efecto antiasmático superior al obtenido con el placebo. En cambio, no hubo datos de estudios que compararan montelukast con otros tratamientos activos en pacientes pediátricos.

Dado que los datos de eficacia para niños de 6 meses a 2 años de edad no fueron considerados muy sólidos, el CHMP sugirió al solicitante/MAH que proporcionara instrucciones más detalladas en la Sección 4.2 de cómo se debería hacer el seguimiento y evaluación del efecto del tratamiento. Finalmente se aceptó la siguiente revisión de la Sección 4.2 de Singulair granulado oral 4 mg:

Los datos de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos de 6 meses a 2 años de edad con asma persistente no son suficientes. Los pacientes deberán ser examinados después de 2 a 4 semanas para ver cómo han respondido al montelukast. Se deberá interrumpir el tratamiento si no se observa respuesta.

Posteriormente, se revisó la Sección 4.4 de RCP de Singulair 4 mg granulado oral para que incluyera el siguiente texto:

El diagnóstico del asma persistente en niños muy pequeños (6 meses a 2 años) deberá ser efectuado por un pediatra o un neumólogo.

Tras minuciosas deliberaciones, el CHMP consideró que los datos clínicos para respaldar la terapia adicional en niños muy pequeños son suficientes para la aprobación, teniendo en cuenta que esta formulación fue aprobada para su uso en niños de 6 meses a 2 años de edad en aproximadamente 52 países, incluyendo 17 de los 27 Estados miembros de la Unión Europea (UE) (primera aprobación en 2002) más Islandia y Noruega. En una votación de tendencias tras las alegaciones verbales del solicitante/MAH, la mayoría del CHMP (26+2 votos positivos, 3 votos negativos) votó a favor de la aceptación de la indicación tal y como la propuso el solicitante/MAH, incluyendo el tratamiento de pacientes muy pequeños (6 meses a 2 años) cuando se hubiera diagnosticado asma persistente.

Por lo tanto, el CHMP estuvo de acuerdo con la siguiente indicación propuesta para la presentación comprimidos masticables de 4 mg.

«SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de 2 a 5 años con asma persistente leve a moderada no controlada suficientemente con corticosteroides

inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta «a demanda» proporcionan un control clínico insuficiente del asma».

El CHMP estuvo de acuerdo con la siguiente indicación propuesta para la presentación 4 mg granulado oral.

«SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de 6 meses a 5 años con asma persistente leve a moderada no controlada suficientemente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta «a demanda» proporcionan un control clínico insuficiente del asma».

Eficacia clínica: Monoterapia del asma

Singulair también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes (4 mg granulado oral, comprimidos masticables: de 2 a 5 años de edad) con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados.

Se presentaron dos estudios a largo plazo para respaldar la indicación de la monoterapia. Ambos fueron a doble ciego, aleatorizados, con grupos paralelos. El estudio P910 (tratamiento con una duración de 52 semanas) se llevó a cabo en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, el estudio P907 se realizó con pacientes de 2 a 6 años. Los resultados del estudio P910 sugieren que con montelukast se puede lograr una relación beneficio/riesgo en el tratamiento de asma persistente leve en pacientes pediátricos tan buena como con la fluticasona inhalada. El efecto del tratamiento con montelukast es inferior al logrado con la fluticasona, pero la diferencia es lo suficientemente pequeña para que no sea clínicamente significativa, y puede compensarse con un mejor cumplimiento del tratamiento debido a la administración oral, una sola vez al día de montelukast, al contrario de la inhalación dos veces al día de la fluticasona. La ausencia de efectos sobre la velocidad de crecimiento es además una ventaja del montelukast. Los resultados del estudio P907 mostraron la eficacia en relación con el placebo.

Dada la ausencia de datos de eficacia para esta indicación en pacientes de menos de 2 años, el CHMP consultó con el Comité Pediátrico sobre la extrapolación de los datos procedentes de los estudios realizados en pacientes pediátricos de más edad para valorar la seguridad/eficacia del montelukast en pacientes pediátricos muy jóvenes. El Comité Pediátrico (PDCO), basando su decisión en el manual de pediatría GINA de 2006 y en la intervención de los expertos, concluyó que, debido a la escasez de datos clínicos en pacientes de 6 meses a 2 años con asma, los datos farmacocinéticos de pacientes de 2 a 5 años diagnosticados como asmáticos no se pueden extrapolar a pacientes más jóvenes, de 6 meses a 2 años, que presenten los mismos síntomas. Las sibilancias observadas en el grupo de pacientes más jóvenes podrían atribuirse a varios diagnósticos (infección viral, bronquiolitis por VRS o primeros síntomas de asma clásico). Por lo tanto, el PDCO expresó la necesidad de realizar estudios para definir con precisión la población de pacientes que pudieran recibir montelukast sódico para el tratamiento del asma persistente leve.

Sin embargo, el solicitante/MAH sólo desea conservar la indicación del montelukast como monoterapia para el asma persistente leve a moderada en niños de 2 a 5 años de edad. Por ello, el CHMP estuvo de acuerdo con la siguiente indicación propuesta para la presentación 4 mg comprimidos masticables y 4 mg granulado oral.

«Singulair también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de 2 a 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados.»

Eficacia clínica: Asma inducido por el ejercicio

Singulair también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

En los estudios aleatorizados a doble ciego también se demostró que el efecto antiasmático del montelukast puede comprobarse con el asma inducido por el ejercicio en pacientes adultos. El efecto se observó durante 12 semanas de terapia, sin que se constataran diferencias en función del sexo o la raza. En un estudio pequeño realizado con 27 pacientes pediátricos, también se demostró que el montelukast parece proteger a los pacientes pediátricos frente a la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Esta indicación en relación con los pacientes pediátricos más jóvenes se basa en gran medida en estos datos, teniendo en cuenta la farmacocinética de montelukast (rápida absorción) y los datos procedentes de adultos que muestran una rápida aparición del efecto.

Dado que resulta difícil evaluar la limitación de actividad por causa del asma en niños muy pequeños (de menos de 2 años), el solicitante/MAH revisó la indicación para establecer que se refiere únicamente a niños de 2 o más años de edad. Por lo tanto, la indicación revisada definitiva para la presentación 4 mg comprimidos masticables y 4 mg granulado oral es la siguiente:

«Singulair también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 2 o más años de edad.»

Además, el CHMP sugirió al solicitante/MAH que proporcionara instrucciones más detalladas en la Sección 4.2 de cómo se debería monitorizar y evaluar el efecto del tratamiento. Por lo tanto, se aceptó la siguiente redacción para la Sección 4.2, para la presentación 4 mg comprimidos masticables y 4 mg granulado oral:

«SINGULAIR como profilaxis del asma cuyo componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio para pacientes de 2 a 5 años de edad.

En los pacientes de 2 a 5 años de edad, la broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser la manifestación predominante del asma persistente que requiere el tratamiento con corticosteroides inhalados. Los pacientes deberán ser examinados al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se lograra una respuesta satisfactoria, habría que considerar la posibilidad de una terapia adicional o diferente.»

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando que:

- el objeto del arbitraje fue la armonización de los Resúmenes de las Características del Producto, el etiquetado, el prospecto y el módulo 3.
- se han evaluado los Resúmenes de las Características del Producto, el etiquetado, el prospecto y el módulo 3 propuestos por los titulares de la autorización de comercialización (MAH) sobre la base de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité,
- el CHMP concluyó que la autorización de comercialización podría armonizarse para Singulair 4 mg granulado (anteriormente conocido como granulado oral) para pacientes de 6 meses a 5 años de edad en las siguientes indicaciones:
 - SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de 6 meses a 5 años con asma persistente leve a moderada no controlada suficientemente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta «a demanda» proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

- SINGULAIR también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de 2 a 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).
- SINGULAIR también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 2 o más años de edad.

- el CHMP concluyó que la autorización de comercialización podría armonizarse para Singulair 4 mg comprimidos masticables para pacientes de 2 a 5 años de edad en las siguientes indicaciones:

- SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de 2 a 5 años de edad con asma persistente leve a moderada no controlada suficientemente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas β de acción corta «a demanda» proporcionan un control clínico insuficiente del asma.
- SINGULAIR también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de 2 a 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).
- SINGULAIR también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 2 o más años de edad

El CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyos Resúmenes de las Características del Producto, etiquetado y prospecto figuran en el Anexo III para Singulair y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg granulado

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un sobre de granulado contiene montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado.

Granulado de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de entre 6 meses y 5 años de edad con asma persistente de leve a moderado, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β -agonistas de acción corta “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma.

SINGULAIR también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).

SINGULAIR también está indicado en la profilaxis del asma a partir de los 2 años de edad cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. La dosis para pacientes pediátricos de entre 6 meses y 5 años de edad es de un sobre de granulado de 4 mg diario, que se tomará por la noche. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad. Los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad con asma persistente son limitados. Se debe evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento con montelukast después de 2 a 4 semanas. El tratamiento se debe suspender si no se observa respuesta. La formulación de SINGULAIR 4 mg en granulado no está recomendada en niños menores de 6 meses de edad.

Administración de SINGULAIR Granulado:

SINGULAIR Granulado puede administrarse directamente en la boca, o mezclado con una cucharada de algún alimento blando frío o a temperatura ambiente (por ej., compota de manzana, helado, zanahorias y arroz). El sobre no debe abrirse hasta el momento de su uso. Después de abrir el sobre, debe administrarse la dosis completa de SINGULAIR Granulado inmediatamente (antes de 15 minutos). Si se mezcla con alimentos, SINGULAIR Granulado no debe conservarse para su uso posterior. SINGULAIR Granulado no debe disolverse en un líquido para su administración. Sin embargo, los líquidos pueden tomarse después de su administración. SINGULAIR Granulado puede administrarse sin tener en cuenta el horario de comidas.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de SINGULAIR sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando SINGULAIR aunque su asma esté controlado, así como durante los periodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

SINGULAIR como una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en asma persistente leve:

No se recomienda administrar montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderado. El uso de montelukast como alternativa al tratamiento con dosis bajas de corticosteroides inhalados en pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no presenten antecedentes recientes de ataques de asma graves que hubieran requerido la utilización de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.1). El asma persistente leve se define como síntomas de asma más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, síntomas nocturnos más de dos veces al mes pero menos de una vez a la semana y función pulmonar normal entre episodios. Si no se alcanza un adecuado control del asma en el plazo aproximado de un mes, debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional conforme recomienda el sistema escalonado para tratamiento del asma. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para valorar si su asma está controlado.

SINGULAIR como profilaxis del asma en pacientes de entre 2 y 5 años de edad cuando el componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio:

En pacientes de entre 2 y 5 años de edad, la broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser la manifestación principal de asma persistente que requiere tratamiento con corticosteroides inhalados. Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Tratamiento con SINGULAIR en relación con otros tratamientos para el asma.

Cuando se utilice SINGULAIR como tratamiento adicional junto con corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por SINGULAIR (ver sección 4.4).

Para adultos de 15 años de edad y mayores, existe una formulación de comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, existe una formulación alternativa de comprimidos masticables de 4 mg.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El diagnóstico de asma persistente en niños muy pequeños (6 meses - 2 años) debe ser realizado por un pediatra o neumólogo.

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca montelukast oral para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación de rescate apropiada habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un β -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un β -agonista de acción corta.

No deben sustituirse de forma brusca los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se puedan reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast de forma conjunta.

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, que es una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deben estar atentos a si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento .

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/ noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando montelukast se administre de forma conjunta con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un inhibidor potente de CYP 2C8. Sin embargo, datos procedentes de un ensayo clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de medicamentos metabolizados principalmente por CYP 2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP 2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a los efectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario fetal.

Los limitados datos procedentes de las bases de datos en embarazos que hay disponibles, no sugieren que exista una relación causal entre la administración de SINGULAIR y la aparición de malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

SINGULAIR puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si montelukast se excreta en la leche humana.

SINGULAIR puede usarse en madres lactantes sólo si se considera claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir un coche o utilizar máquinas. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8 Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en ensayos clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad y mayores
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad
- Los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad y
- El granulado de 4 mg en 175 pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron notificadas de forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos de 15 años de edad y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad (un ensayo de 12 semanas; n=461) (un ensayo de 48 semanas; n=278)	Pacientes pediátricos de 6 meses hasta 2 años de edad (un ensayo de 6 semanas; n=175)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea		hiperquinesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				asma
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal		dolor abdominal	diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				eccema, erupción cutánea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sed	

En ensayos clínicos que incluyeron un número limitado de pacientes se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 12 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, y no se observaron cambios.

Acumulativamente, 502 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad fueron tratados con montelukast durante al menos 3 meses, 338 durante 6 meses o más, y 534 pacientes durante 12 meses o más. Con el tratamiento prolongado el perfil de seguridad tampoco cambió en estos pacientes.

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad no cambió para tratamientos de hasta 3 meses de duración.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mayor posibilidad de hemorragia.

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

Trastornos psiquiátricos: anomalías del sueño incluyendo pesadillas, alucinaciones, insomnio, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo y temblor), depresión, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio) en casos muy raros.

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

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST), hepatitis colestática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, hematoma, urticaria, prurito, erupción cutánea, eritema nodoso.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia/fatiga, malestar general, edema.

Se han notificado casos muy raros del síndrome de Churg-Strauss (SCS) durante el tratamiento con montelukast en pacientes asmáticos (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En ensayos en asma crónico, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los hallazgos de laboratorio y clínicos observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en adultos y pacientes pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de receptor de leucotrienos

Código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteinílicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluidos broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD₄ inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un β -agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debido al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo). En pacientes pediátricos de entre 2 y 14 años de edad y adultos, montelukast, comparado con placebo, redujo los eosinófilos en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV₁ a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de β -agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04 %; uso de β -agonistas: -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μ g dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de β -agonistas: -28,28 % y -43,89 %). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV₁ de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, mejoró significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV₁ respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFR matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β -agonistas“a demanda” (cambios de -11,7 % y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un ensayo de 12 meses de duración en el que se comparó la eficacia de montelukast con la de fluticasona inhalada sobre el control del asma en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años con asma persistente leve, montelukast no fue inferior a fluticasona en relación con el porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate (DSR) para el asma, la variable principal. En promedio durante el periodo de tratamiento de 12 meses, el porcentaje de DSR para el asma aumentó de 61,6 a 84,0 en el grupo de montelukast y de 60,9 a 86,7 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el porcentaje de DSR para el asma fue estadísticamente significativa (de -2,8 con un IC del 95 % de -4,7, -0,9), pero dentro del límite predefinido para ser clínicamente no inferior.

Tanto montelukast como fluticasona mejoraron también el control del asma en las variables secundarias evaluadas durante el periodo de tratamiento de 12 meses:

El FEV₁ aumentó de 1,83 l a 2,09 l en el grupo de montelukast y de 1,85 l a 2,14 l en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el FEV₁ fue de -0,02 l con un IC del 95 % de -0,06, 0,02. El aumento medio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue del 0,6 % en el grupo de tratamiento de montelukast y del 2,7 % en el grupo de tratamiento de fluticasona. La diferencia en las medias de mínimos cuadrados para el cambio

desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue significativa: de -2,2 % con un IC del 95 % de -3,6, -0,7.

El porcentaje de días con uso de β -agonistas descendió de 38,0 a 15,4 en el grupo de montelukast y de 38,5 a 12,8 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados para el porcentaje de días con uso de β -agonistas fue significativa: de 2,7 con un IC del 95 % de 0,9, 4,5.

El porcentaje de pacientes con una crisis asmática (una crisis asmática definida como un periodo de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada a la consulta del médico, una visita al servicio de urgencias u hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y de 25,6 en el grupo de fluticasona; el odds ratio (IC del 95 %) fue significativo: igual a 1,38 (1,04, 1,84).

El porcentaje de pacientes con uso de corticosteroides sistémicos (principalmente orales) durante el periodo del ensayo fue del 17,8 % en el grupo de montelukast y del 10,5 % en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3 % con un IC del 95 % de 2,9, 11,7.

En un ensayo controlado con placebo, de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, montelukast 4 mg una vez al día mejoró los parámetros de control del asma en comparación con placebo independientemente del tratamiento control concomitante (corticosteroides nebulizados/inhalados o cromoglicato sódico nebulizado/inhalado). El 60 % de los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento control. Montelukast mejoró los síntomas diurnos (incluyendo tos, jadeo, problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con placebo. Montelukast también redujo el uso de β -agonistas “a demanda” y de corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con placebo. Los pacientes en tratamiento con montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibían placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

En un ensayo de 12 meses de duración controlado con placebo en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad con asma leve y exacerbaciones episódicas, montelukast 4 mg administrado una vez al día redujo significativamente ($p \leq 0,001$) la tasa anual de episodios de exacerbaciones (EE) del asma en comparación con el placebo (1,60 EE frente a 2,34 EE, respectivamente), [EE se definió como ≥ 3 días consecutivos con síntomas diurnos que requerían el uso de β -agonistas o corticosteroides (orales o inhalados) u hospitalización a causa del asma]. La reducción del porcentaje en la tasa anual de EE fue del 31,9 %, con un IC del 95 % de 16,9, 44,1.

La eficacia de montelukast en pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad se fundamenta en la extrapolación de la eficacia demostrada en pacientes con asma de 2 años de edad y mayores, y se basa en datos farmacocinéticos similares, así como en la asunción de que el curso de la enfermedad, la fisiopatología y el efecto farmacológico son sustancialmente similares entre estas poblaciones.

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV₁, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del periodo de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (descensos máximos del FEV₁, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados y/o orales, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV₁ respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de β -agonistas de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción. Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media ($C_{\max}$) se alcanza 3 horas ($T_{\max}$) después de 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. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido recubierto con película de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

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 % y disminuye al 63 % con una comida estándar.

Después de la administración del comprimido masticable de 4 mg a pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad en ayunas, la $C_{\max}$ se alcanzó 2 horas después de la administración. La $C_{\max}$ media es 66 % mayor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg, mientras que la $C_{\min}$ es menor.

La formulación en granulado de 4 mg es bioequivalente al comprimido masticable de 4 mg cuando se administró en adultos en ayunas. En pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad, la $C_{\max}$ se alcanzó 2 horas después de la administración de la formulación en granulado de 4 mg. La $C_{\max}$ es casi 2 veces superior a la de los adultos que reciben un comprimido de 10 mg. La administración conjunta de compota de manzana o una comida estándar rica en grasa con la formulación en granulado no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de montelukast, determinada mediante el ABC (1.225,7 frente a 1.223,1 ng·hr/ml con y sin compota de manzana, respectivamente, y 1.191,8 frente a 1.148,5 ng·hr/ml con y sin una comida estándar rica en grasa, respectivamente).

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.

Biotransformación. 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 las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 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 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

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.

Características en los pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis terapéutica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (> veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces a la exposición clínica sistémica observada con la dosis terapéutica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha observado que montelukast atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes después de la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas (15.000 mg/m² y 30.000 mg/m² en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (en base a un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Hiprolosa (E 463)
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envasado en sobre de polietileno/aluminio/poliéster en:
Envases de 7, 20, 28 y 30 sobres.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido masticable contiene montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.

Excipiente: Cada comprimido contiene 1,2 mg de aspartamo (E 951).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Comprimido rosa, oval, biconvexo, con SINGULAIR grabado en un lado y MSD 711 en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SINGULAIR está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente de leve a moderado no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los β -agonistas de acción corta “a demanda” no permiten un control clínico adecuado del asma.

SINGULAIR también puede ser una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.2).

SINGULAIR también está indicado en la profilaxis del asma a partir de los 2 años de edad cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. Para los niños que tienen problemas para tomar un comprimido masticable, existe una formulación en granulado (ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de SINGULAIR 4 mg granulado). La dosis para pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad es de un comprimido masticable de 4 mg diario, que se tomará por la noche. Si se toma junto con alimentos, SINGULAIR debe tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad. La formulación de SINGULAIR 4 mg en comprimidos masticables no está recomendada en niños menores de 2 años de edad.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de SINGULAIR sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando SINGULAIR aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

SINGULAIR como una opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en asma persistente leve:

No se recomienda administrar montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderado. El uso de montelukast como alternativa al tratamiento con dosis bajas de corticosteroides inhalados en pacientes con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no presenten antecedentes recientes de ataques de asma graves que hubieran requerido la utilización de corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados (ver sección 4.1). El asma persistente leve se define como síntomas de asma más de una vez a la semana pero menos de una vez al día, síntomas nocturnos más de dos veces al mes pero menos de una vez a la semana y función pulmonar normal entre episodios. Si no se alcanza un adecuado control del asma en el plazo aproximado de un mes, debe valorarse la necesidad de administrar un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional conforme recomienda el sistema escalonado para tratamiento del asma. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para valorar si su asma está controlado.

SINGULAIR como profilaxis del asma en pacientes de entre 2 y 5 años de edad cuando el componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio:

En pacientes de entre 2 y 5 años de edad, la broncoconstricción inducida por el ejercicio puede ser la manifestación principal de asma persistente que requiere tratamiento con corticosteroides inhalados. Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Tratamiento con SINGULAIR en relación con otros tratamientos para el asma:

Cuando se utilice SINGULAIR como tratamiento adicional junto con corticosteroides inhalados, estos no deben sustituirse de forma brusca por SINGULAIR (ver sección 4.4).

Para adultos de 15 años de edad y mayores, existe una formulación de comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, existe una formulación de comprimidos masticables de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 meses y 5 años de edad, existe una formulación de granulado de 4 mg.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca montelukast oral para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación de rescate apropiada habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un β -agonista inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un β -agonista de acción corta.

No deben sustituirse de forma brusca los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se puedan reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast de forma conjunta.

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes antiasmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis, consistentes con el síndrome de Churg-Strauss, que es una condición que es frecuentemente tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono del tratamiento con corticosteroides orales. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deben estar atentos a si sus pacientes

presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y se deben evaluar sus regímenes de tratamiento.

SINGULAIR contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que cada comprimido masticable de 4 mg contiene fenilalanina en una cantidad equivalente a 0,674 mg de fenilalanina por dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Montelukast puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/ noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando montelukast se administre de forma conjunta con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Estudios *in vitro* han demostrado que montelukast es un inhibidor potente de CYP 2C8. Sin embargo, datos procedentes de un ensayo clínico de interacción farmacológica que incluía a montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de medicamentos metabolizados principalmente por CYP 2C8), demostró que montelukast no inhibe CYP 2C8 *in vivo*. Por tanto, no se prevé que montelukast altere notablemente el metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (p. ej. paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a los efectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario fetal.

Los limitados datos procedentes de las bases de datos en embarazos que hay disponibles, no sugieren que exista una relación causal entre la administración de SINGULAIR y la aparición de malformaciones (p. ej. defectos en las extremidades), las cuales han sido raramente notificadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

SINGULAIR puede usarse durante el embarazo sólo si se considera claramente necesario.

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que montelukast se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si montelukast se excreta en la leche humana.

SINGULAIR puede usarse en madres lactantes sólo si se considera claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir un coche o utilizar máquinas. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han notificado casos de somnolencia o mareo.

4.8 Reacciones adversas

Montelukast ha sido evaluado en ensayos clínicos tal y como se detalla a continuación:

- Los comprimidos recubiertos con película de 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores
- Los comprimidos masticables de 5 mg en aproximadamente 1.750 pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad y
- Los comprimidos masticables de 4 mg en 851 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad.

En ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron notificadas de forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en pacientes tratados con montelukast y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo:

Sistema de clasificación de órganos	Pacientes adultos de 15 años y mayores (dos ensayos de 12 semanas; n=795)	Pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (un ensayo de 8 semanas; n=201) (dos ensayos de 56 semanas; n=615)	Pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad (un ensayo de 12 semanas; n=461) (un ensayo de 48 semanas; n=278)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	cefalea	
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal		dolor abdominal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Sed

En ensayos clínicos que incluyeron un número limitado de pacientes se evaluó el perfil de seguridad con tratamientos prolongados, de hasta 2 años de duración en adultos y hasta 12 meses en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, y no se observaron cambios.

Acumulativamente, 502 pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad fueron tratados con montelukast durante al menos 3 meses, 338 durante 6 meses o más, y 534 pacientes durante 12 meses o más. Con el tratamiento prolongado el perfil de seguridad tampoco cambió en estos pacientes.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mayor posibilidad de hemorragia.

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

Trastornos psiquiátricos: anomalías del sueño incluyendo pesadillas, alucinaciones, insomnio, hiperactividad psicomotora (que incluye irritabilidad, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo y temblor), depresión, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio) en casos muy raros.

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

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: niveles elevados de transaminasas séricas (ALT, AST), hepatitis colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, hematoma, urticaria, prurito, erupción cutánea, eritema nodoso.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia/fatiga, malestar general, edema.

Casos muy raros del Síndrome de Churg-Strauss (SCS) han sido notificados durante el tratamiento con montelukast en pacientes asmáticos (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de montelukast. En ensayos en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas, y en ensayos a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin que se detectaran reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se han notificado casos de sobredosis aguda durante la experiencia post-comercialización y en ensayos clínicos con montelukast. Estos incluyen notificaciones en adultos y niños con una dosis tan alta como 1.000 mg (aproximadamente 61 mg/kg en un niño de 42 semanas de edad). Los hallazgos de laboratorio y clínicos observados fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en adultos y pacientes pediátricos. En la mayoría de los casos de sobredosis no se produjeron reacciones adversas. Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de montelukast e incluyeron dolor abdominal, somnolencia, sed, cefalea, vómitos e hiperactividad psicomotora.

Se desconoce si montelukast se puede eliminar mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de receptor de leucotrienos

Código ATC: R03D C03

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) que se encuentran en las vías respiratorias humanas y producen diversos efectos sobre ellas, incluidos broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófilos.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT₁. En ensayos clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por LTD_4 inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un β -agonista fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un ensayo distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo). En pacientes adultos y pediátricos de entre 2 y 14 años de edad y adultos, montelukast, comparado con placebo, redujo los eosinófilos en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.

En ensayos en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con placebo se observaron mejoras significativas del FEV₁ a primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de β -agonistas (cambios respecto a los valores basales de -26,1 y

-4,6 %, respectivamente). La mejora observada en las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Ensayos realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04 %; uso de β -agonistas: -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200 μ g dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el ensayo de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV₁ respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de β -agonistas: -28,28 % y -43,89 %). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV₁ de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un ensayo controlado con placebo, de 12 semanas de duración en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad, montelukast 4 mg una vez al día mejoró los parámetros de control del asma en comparación con placebo independientemente del tratamiento control concomitante (corticosteroides nebulizados/inhalados o cromoglicato sódico nebulizado/inhalado). El 60 % de los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento control. Montelukast mejoró los síntomas diurnos (incluyendo tos, jadeo, problemas respiratorios y limitación de la actividad) y los síntomas nocturnos en comparación con placebo. Montelukast también redujo significativamente el uso de β -agonistas “a demanda” y de corticosteroides de rescate para el empeoramiento del asma en comparación con placebo. Los pacientes en tratamiento con montelukast tuvieron más días sin asma que aquellos que recibían placebo. El efecto terapéutico se alcanzó después de la primera dosis.

En un ensayo de 12 meses de duración controlado con placebo en pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad con asma leve y exacerbaciones episódicas, montelukast 4 mg administrado una vez al día redujo significativamente ($p \leq 0,001$) la tasa anual de episodios de exacerbaciones (EE) del asma en comparación con placebo (1,60 EE frente a 2,34 EE, respectivamente), [EE se definió como ≥ 3 días consecutivos con síntomas diurnos que requerían el uso de β -agonistas o corticosteroides (orales o inhalados) u hospitalización a causa del asma]. La reducción del porcentaje en la tasa anual de EE fue del 31,9 %, con un IC del 95 % de 16,9, 44,1.

En un ensayo de 8 semanas en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, la administración de montelukast 5 mg una vez al día, en comparación con placebo, mejoró significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV₁ respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEFR matinal respecto a los valores basales) y disminuyó el uso de β -agonistas “a demanda” (cambios de -11,7 % y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un ensayo de 12 meses de duración en el que se comparó la eficacia de montelukast con la de fluticasona inhalada sobre el control del asma en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años con asma persistente leve, montelukast no fue inferior a fluticasona en relación con el porcentaje de días sin necesidad de medicación de rescate (DSR) para el asma, la variable principal. En promedio durante el periodo de tratamiento de 12 meses, el porcentaje de DSR para el asma aumentó de 61,6 a 84,0 en el grupo de montelukast y de 60,9 a 86,7 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el porcentaje de DSR para el asma fue estadísticamente significativa (de -2,8 con un IC del 95 % de -4,7, -0,9), pero dentro del límite predefinido para ser clínicamente no inferior.

Tanto montelukast como fluticasona mejoraron también el control del asma en las variables secundarias evaluadas durante el periodo de tratamiento de 12 meses:

El FEV₁ aumentó de 1,83 l a 2,09 l en el grupo de montelukast y de 1,85 l a 2,14 l en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en el aumento de la media de mínimos cuadrados en el FEV₁ fue de -0,02 l con un IC del 95 % de -0,06, 0,02. El aumento medio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue del 0,6 % en el grupo de tratamiento de montelukast y del 2,7 % en el

grupo de tratamiento de fluticasona. La diferencia en las medias de mínimos cuadrados para el cambio desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto fue significativa: de -2,2 % con un IC del 95% de -3,6, -0,7.

El porcentaje de días con uso de β -agonistas descendió de 38,0 a 15,4 en el grupo de montelukast y de 38,5 a 12,8 en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados para el porcentaje de días con uso de β -agonistas fue significativa: de 2,7 con un IC del 95 % de 0,9, 4,5.

El porcentaje de pacientes con una crisis asmática (una crisis asmática definida como un periodo de empeoramiento del asma que requiere tratamiento con esteroides orales, una visita no programada a la consulta del médico, una visita al servicio de urgencias u hospitalización) fue de 32,2 en el grupo de montelukast y de 25,6 en el grupo de fluticasona; el odds ratio (IC del 95 %) fue significativo: igual a 1,38 (1,04, 1,84).

El porcentaje de pacientes con uso de corticosteroides sistémicos (principalmente orales) durante el periodo del ensayo fue del 17,8 % en el grupo de montelukast y del 10,5 % en el grupo de fluticasona. La diferencia entre grupos en las medias de mínimos cuadrados fue significativa: del 7,3 % con un IC del 95 % de 2,9, 11,7.

En un ensayo en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV₁, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del periodo de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un ensayo a corto plazo en pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad (descensos máximos del FEV₁, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV₁ basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos ensayos se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, y/o orales, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, produjo una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV₁ respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de β -agonistas de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción. Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido recubierto con película de 10 mg, la concentración plasmática máxima media ($C_{\max}$) se alcanza 3 horas ($T_{\max}$) después de 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. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido recubierto con película de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

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 % y disminuye al 63 % con una comida estándar.

Después de la administración del comprimido masticable de 4 mg a pacientes pediátricos de entre 2 y 5 años de edad en ayunas, la $C_{\max}$ se alcanzó 2 horas después de la administración. La $C_{\max}$ media es 66 % mayor que en adultos que reciben un comprimido de 10 mg, mientras que la $C_{\min}$ es menor.

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.

Biotransformación. 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 las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 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 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

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.

Características en los pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad observados en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis terapéutica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis a partir de 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios en animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (>69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis terapéutica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha observado que montelukast atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes después de la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg in ratones y ratas (15.000 mg/m² y 30.000 mg/m² en ratones y ratas, respectivamente), la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (en base a un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutagénico en las pruebas *in vitro* e *in vivo* ni tumorigénico en especies de roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Celulosa microcristalina
Hiprolosa (E 463)
Óxido férrico rojo (E172)
Croscarmelosa sódica
Aroma de cereza
Aspartamo (E 951)
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envasado en envase blister de aluminio/PVC/poliamida en:
Blisters en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 y 200 comprimidos.
Blisters (unidosis), en envases de 49, 50 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

ETIQUETADO Y PROSPECTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

SINGULAIR 4 mg granulado – Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg granulado
montelukast
Para niños de entre 6 meses y 5 años de edad.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un sobre de granulado contiene montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado
7 x 1 sobre
20 x 1 sobre
28 x 1 sobre
30 x 1 sobre

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

singulair
4 mg
granulado

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SINGULAIR 4 mg granulado – Sobre

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SINGULAIR 4 mg granulado
montelukast

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 sobre

6. OTROS

{Nombre del Titular de la autorización de comercialización}
[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

SINGULAIR 4 mg comprimidos – Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables
montelukast
Para niños de entre 2 y 5 años de edad.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un comprimido masticable contiene montelukast sódico, equivalente a 4 mg de montelukast.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo (E 951). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 comprimidos masticables.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

singulair 4 mg
comprimidos
masticables

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

SINGULAIR 4 mg comprimidos – Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables
montelukast

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

SINGULAIR 4 mg granulado montelukast

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SINGULAIR y para qué se utiliza
2. Antes de tomar SINGULAIR
3. Cómo tomar SINGULAIR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SINGULAIR
6. Información adicional

1. QUÉ ES SINGULAIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

SINGULAIR es un antagonista del receptor de leucotrienos que bloquea unas sustancias llamadas leucotrienos. Los leucotrienos producen estrechamiento e hinchazón de las vías respiratorias en los pulmones. Al bloquear los leucotrienos, SINGULAIR mejora los síntomas del asma y ayuda a controlar el asma.

Su médico le ha recetado SINGULAIR para tratar el asma de su hijo y prevenir los síntomas del asma durante el día y la noche.

- SINGULAIR se utiliza para el tratamiento de pacientes de entre 6 meses y 5 años de edad que no están adecuadamente controlados con su medicación y necesitan tratamiento adicional.
- SINGULAIR también se utiliza como tratamiento alternativo a los corticosteroides inhalados en pacientes de entre 2 y 5 años de edad que no hayan tomado recientemente corticosteroides orales para el tratamiento de su asma y que han demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.
- SINGULAIR también ayuda a prevenir el estrechamiento de las vías aéreas provocado por el ejercicio en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Dependiendo de los síntomas y de la gravedad del asma de su hijo, su médico determinará cómo debe usar SINGULAIR.

¿Qué es el asma?

El asma es una enfermedad crónica.

El asma incluye:

- dificultad al respirar debido al estrechamiento de las vías respiratorias. Este estrechamiento de las vías respiratorias empeora y mejora en respuesta a diversas enfermedades.
- vías respiratorias sensibles que reaccionan a muchas cosas, como el humo de los cigarrillos, el polen, el aire frío o el ejercicio.
- hinchazón (inflamación) de la capa interna de las vías respiratorias.

Los síntomas del asma incluyen: Tos, silbidos y congestión en el pecho.

2. ANTES DE TOMAR SINGULAIR

Informe a su médico de cualquier alergia o problema médico que su hijo tenga ahora o haya tenido.

No dé SINGULAIR a su hijo si

- es alérgico (hipersensible) a montelukast o a cualquiera de los demás componentes de SINGULAIR (véase 6. INFORMACIÓN ADICIONAL).

Tenga especial cuidado con SINGULAIR

- Si el asma o la respiración de su hijo empeoran, informe a su médico inmediatamente.
- SINGULAIR oral no está indicado para tratar crisis de asma agudas. Si se produce una crisis, siga las instrucciones que le ha dado su médico para su hijo. Tenga siempre la medicación inhalada de rescate de su hijo para crisis de asma.
- Es importante que su hijo utilice todos los medicamentos para el asma recetados por su médico. SINGULAIR no debe ser utilizado en lugar de otras medicaciones para el asma que su médico le haya recetado a su hijo.
- Si su hijo está siendo tratado con medicamentos contra el asma, debe ser consciente de que si su hijo desarrolla una combinación de síntomas tales como enfermedad parecida a la gripe, sensación de hormigueo o adormecimiento de brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares, y/o erupción cutánea, debe consultar a su médico.
- Su hijo no debe tomar ácido acetil salicílico (aspirina) o medicamentos antiinflamatorios (también conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs) si hacen que empeore su asma.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de SINGULAIR, o SINGULAIR puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos que su hijo esté utilizando.

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Antes de tomar SINGULAIR, informe a su médico si su hijo está tomando los siguientes medicamentos:

- fenobarbital (usado para el tratamiento de la epilepsia)
- fenitoína (usado para el tratamiento de la epilepsia)
- rifampicina (usado para el tratamiento de la tuberculosis y algunas otras infecciones)

Toma de SINGULAIR con los alimentos y bebidas

SINGULAIR granulado puede tomarse sin tener en cuenta el horario de comidas.

Embarazo y lactancia

Este subapartado no es aplicable a SINGULAIR 4 mg granulado, ya que su uso está indicado en niños de entre 6 meses y 5 años de edad, sin embargo, la siguiente información es importante para el principio activo, montelukast.

Uso en el embarazo

Las mujeres que estén embarazadas o que tengan intención de quedarse embarazadas deben consultar a su médico antes de tomar SINGULAIR. Su médico evaluará si puede tomar SINGULAIR durante este periodo.

Uso en la lactancia

Se desconoce si SINGULAIR aparece en la leche materna. Si está en período de lactancia o tiene intención de dar el pecho, debe consultar a su médico antes de tomar SINGULAIR.

Conducción y uso de máquinas

Este subapartado no es aplicable a SINGULAIR 4 mg granulado, ya que su uso está indicado en niños de entre 6 meses y 5 años de edad, sin embargo, la siguiente información es importante para el principio activo, montelukast.

No se espera que SINGULAIR afecte a su capacidad para conducir un coche o manejar máquinas. Sin embargo, las respuestas individuales al medicamento pueden variar. Ciertos efectos adversos (tales como mareo y somnolencia) que han sido notificados muy raramente con SINGULAIR pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

3. CÓMO TOMAR SINGULAIR

- Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto.
- Su hijo debe tomar SINGULAIR todas las noches.
- Debe tomarse incluso cuando su hijo no tenga síntomas o cuando tenga una crisis de asma aguda.
- Haga que su hijo tome siempre SINGULAIR como le haya indicado su médico. Consulte al médico o farmacéutico de su hijo si tiene dudas.
- Debe tomarse por vía oral.

Para niños de 6 meses a 5 años de edad:

Debe tomarse un sobre de SINGULAIR 4 mg granulado por vía oral cada noche.

Si su hijo está tomando SINGULAIR, asegúrese de que no toma ningún otro producto que contenga el mismo principio activo, montelukast.

Para niños de 6 meses a 2 años de edad, está disponible SINGULAIR 4 mg granulado.

Para niños de 2 a 5 años de edad, están disponibles SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables y SINGULAIR 4 mg granulado. La formulación de SINGULAIR 4 mg granulado no se recomienda en menores de 6 meses de edad.

¿Cómo debo darle SINGULAIR granulado a mi hijo?

- No abrir el sobre hasta el momento de su uso.
- SINGULAIR granulado puede administrarse:
 - o directamente en la boca;

- o O mezclado con una cucharada de alimento blando frío o a temperatura ambiente (por ej., compota de manzana, helado, zanahorias y arroz).
- Mezcle todo el contenido de SINGULAIR granulado en una cucharada de alimento blando frío o a temperatura ambiente, teniendo cuidado de observar que la dosis completa se mezcla con el alimento.
- Asegúrese de administrar inmediatamente al niño la cucharada entera con la mezcla de alimento/granulado (antes de 15 minutos). **IMPORTANTE:** No conservar nunca restos de la mezcla de alimento/granulado para usar más tarde.
- SINGULAIR granulado no está pensado para disolverse en líquidos. Sin embargo, su hijo puede tomar líquidos después de tragar SINGULAIR granulado.
- SINGULAIR granulado puede tomarse sin tener en cuenta el horario de comidas.

Si su hijo toma más SINGULAIR del que debiera

Pida ayuda al médico de su hijo inmediatamente.

En la mayoría de los casos de sobredosis no se comunicaron efectos adversos. Los síntomas que se produjeron con más frecuencia comunicados en la sobredosis en adultos y en niños fueron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómitos e hiperactividad.

Si olvidó darle SINGULAIR a su hijo

Intente dar SINGULAIR como se lo han recetado. Sin embargo, si su hijo olvida una dosis, límitese a reanudar el régimen habitual de un sobre una vez al día.

No dé una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con SINGULAIR

SINGULAIR puede tratar el asma de su hijo sólo si continúa tomándolo. Es importante que su hijo continúe tomando SINGULAIR durante el tiempo que su médico se lo recete. Ayudará a controlar el asma de su hijo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte al médico o farmacéutico de su hijo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SINGULAIR puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En ensayos clínicos realizados con SINGULAIR 4 mg granulado, los efectos adversos relacionados con la administración del medicamento y notificados con más frecuencia (se producen en al menos 1 de cada 100 pacientes y en menos de 1 de cada 10 pacientes tratados), fueron:

- diarrea
- hiperactividad
- asma
- piel con picor o con escamas
- erupción cutánea

Además, los siguientes efectos adversos se notificaron en ensayos clínicos con SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos con película y SINGULAIR 5 mg o 4 mg comprimidos masticables:

- dolor abdominal
- dolor de cabeza
- sed

Estos efectos adversos fueron por lo general leves y se produjeron con una frecuencia mayor en pacientes tratados con SINGULAIR que con placebo (una pastilla que no contiene medicamento).

Además, desde que el medicamento está comercializado, se han notificado los siguientes efectos adversos:

- reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, lengua, y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o para tragar, picor, y urticaria;
- cansancio, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo, irritabilidad, temblor, depresión, pensamientos y acciones suicidas (en casos muy raros), mareo, somnolencia, alucinaciones, alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas y problemas de sueño, hormigueo/adormecimiento, convulsiones;
- malestar, dolor articular o muscular, calambres musculares, sequedad de boca, náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, hepatitis;
- mayor posibilidad de hemorragia, hematoma, bultos rojizos dolorosos bajo la piel que de forma más frecuente aparecen en sus espinillas (eritema nodoso), palpitaciones;
- hinchazón.

En pacientes asmáticos tratados con montelukast, se han notificado casos muy raros de una combinación de síntomas tales como enfermedad parecida a la gripe, hormigueo o adormecimiento de brazos y piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción cutánea (síndrome de Churg-Strauss). Debe comunicarle inmediatamente a su médico si su hijo tiene uno o más de estos síntomas.

Pregunte a su médico o farmacéutico para mayor información sobre efectos adversos. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, informe al médico o farmacéutico de su hijo.

5. CONSERVACIÓN DE SINGULAIR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha representada por los seis números después de CAD que aparece en el sobre. Los dos primeros números indican el mes; los últimos cuatro números indican el año. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de SINGULAIR

- El principio activo es montelukast. Cada sobre de granulado contiene montelukast sódico que equivale a 4 mg de montelukast.
- Los demás componentes son: Manitol, hiprolosa (E 463) y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los gránulos de SINGULAIR 4 mg son un granulado blanco.
Envases de 7, 20, 28 y 30 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización y Responsable de la fabricación *Información dada por*
{Para completar a nivel nacional} {Para completar a nivel nacional}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Bulgaria, Chipre, Estonia, Finlandia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Portugal, Rumanía, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido

SINGULAIR

Italia

MONTEGEN

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables montelukast

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SINGULAIR y para qué se utiliza
2. Antes de tomar SINGULAIR
3. Cómo tomar SINGULAIR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SINGULAIR
6. Información adicional

1. QUÉ ES SINGULAIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

SINGULAIR es un antagonista del receptor de leucotrienos que bloquea unas sustancias llamadas leucotrienos. Los leucotrienos producen estrechamiento e hinchazón de las vías respiratorias en los pulmones. Al bloquear los leucotrienos, SINGULAIR mejora los síntomas del asma y ayuda a controlar el asma.

Su médico le ha recetado SINGULAIR para tratar el asma de su hijo y prevenir los síntomas del asma durante el día y la noche.

- SINGULAIR se utiliza para el tratamiento de pacientes de entre 2 y 5 años de edad que no están adecuadamente controlados con su medicación y necesitan tratamiento adicional.
- SINGULAIR también se utiliza como tratamiento alternativo a los corticosteroides inhalados en pacientes de entre 2 y 5 años de edad que no hayan tomado recientemente corticosteroides orales para el tratamiento de su asma y que han demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.
- SINGULAIR también ayuda a prevenir el estrechamiento de las vías aéreas provocado por el ejercicio en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Dependiendo de los síntomas y de la gravedad del asma de su hijo, su médico determinará cómo debe usar SINGULAIR.

¿Qué es el asma?

El asma es una enfermedad crónica.

El asma incluye:

- dificultad al respirar debido al estrechamiento de las vías respiratorias. Este estrechamiento de las vías respiratorias empeora y mejora en respuesta a diversas enfermedades.
- vías respiratorias sensibles que reaccionan a muchas cosas, como el humo de los cigarrillos, el polen, el aire frío o el ejercicio.
- hinchazón (inflamación) de la capa interna de las vías respiratorias.

Los síntomas del asma incluyen: Tos, silbidos y congestión en el pecho.

2. ANTES DE TOMAR SINGULAIR

Informe a su médico de cualquier alergia o problema médico que su hijo tenga ahora o haya tenido.

No dé SINGULAIR a su hijo si

- es alérgico (hipersensible) a montelukast o a cualquiera de los demás componentes de SINGULAIR (véase 6. INFORMACIÓN ADICIONAL).

Tenga especial cuidado con SINGULAIR

- Si el asma o respiración de su hijo empeoran, informe a su médico inmediatamente.
- SINGULAIR oral no está indicado para tratar crisis de asma agudas. Si se produce una crisis, siga las instrucciones que le ha dado su médico para su hijo. Tenga siempre la medicación inhalada de rescate de su hijo para crisis de asma.
- Es importante que su hijo utilice todos los medicamentos para el asma recetados por su médico. SINGULAIR no debe ser utilizado en lugar de otras medicaciones para el asma que su médico le haya recetado a su hijo.
- Si su hijo está siendo tratado con medicamentos contra el asma, sea consciente de que si desarrolla una combinación de síntomas tales como enfermedad parecida a la gripe, sensación de hormigueo o adormecimiento de brazos o piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares, y/o erupción cutánea, debe consultar a su médico.
- Su hijo no debe tomar ácido acetil salicílico (aspirina) o medicamentos antiinflamatorios (también conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o AINEs) si hacen que empeore su asma.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de SINGULAIR, o SINGULAIR puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos que su hijo esté utilizando.

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Antes de tomar SINGULAIR, informe a su médico si su hijo está tomando los siguientes medicamentos:

- fenobarbital (usado para el tratamiento de la epilepsia)
- fenitoína (usado para el tratamiento de la epilepsia)
- rifampicina (usado para el tratamiento de la tuberculosis y algunas otras infecciones)

Toma de SINGULAIR con los alimentos y bebidas

SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables no debe tomarse junto con las comidas; debe tomarse por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de los alimentos.

Embarazo y lactancia

Este subapartado no es aplicable a SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables, ya que su uso está indicado en niños de entre 2 y 5 años de edad, sin embargo, la siguiente información es importante para el principio activo, montelukast.

Uso en el embarazo

Las mujeres que estén embarazadas o que tengan intención de quedarse embarazadas deben consultar a su médico antes de tomar SINGULAIR. Su médico evaluará si puede tomar SINGULAIR durante este periodo.

Uso en la lactancia

Se desconoce si SINGULAIR aparece en la leche materna. Si está en período de lactancia o tiene intención de dar el pecho, debe consultar a su médico antes de tomar SINGULAIR.

Conducción y uso de máquinas

Este subapartado no es aplicable a SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables, ya que su uso está indicado en niños de entre 2 y 5 años de edad, sin embargo, la siguiente información es importante para el principio activo, montelukast.

No se espera que SINGULAIR afecte a su capacidad para conducir un coche o manejar máquinas. Sin embargo, las respuestas individuales al medicamento pueden variar. Ciertos efectos adversos (tales como mareo y somnolencia) que han sido notificados muy raramente con SINGULAIR pueden afectar a la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de SINGULAIR

Los comprimidos masticables de SINGULAIR contienen aspartamo, una fuente de fenilalanina. Si su hijo tiene fenilcetonuria (un trastorno hereditario, raro del metabolismo) debe tener en cuenta que cada comprimido masticable de 4 mg contiene fenilalanina (equivalente a 0,674 mg de fenilalanina en cada comprimido masticable de 4 mg).

3. CÓMO TOMAR SINGULAIR

- Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto. Para los niños que tienen problemas para tomar un comprimido masticable, está disponible una formulación en granulado oral.
- Su hijo sólo debe tomar un comprimido de SINGULAIR una vez al día, como se lo ha recetado su médico.
- Debe tomarse incluso cuando su hijo no tenga síntomas o cuando tenga una crisis de asma aguda.
- Haga que su hijo tome siempre SINGULAIR como le haya indicado su médico. Consulte al médico o farmacéutico de su hijo si tiene dudas.
- Debe tomarse por vía oral.

Para niños de 2 a 5 años de edad:

Debe tomarse diariamente un comprimido masticable de 4 mg por la noche. SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables no debe tomarse junto con las comidas; debe tomarse por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de los alimentos.

Si su hijo está tomando SINGULAIR, asegúrese de que no toma ningún otro medicamento que contenga el mismo principio activo, montelukast.

Para niños de 2 a 5 años de edad, están disponibles SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables y SINGULAIR 4 mg granulado.

Para niños de 6 a 14 años de edad, está disponible SINGULAIR 5 mg comprimidos masticables. El comprimido masticable de SINGULAIR 4 mg no se recomienda en menores de 2 años de edad.

Si su hijo toma más SINGULAIR del que debiera

Pida ayuda al médico de su hijo inmediatamente.

En la mayoría de los casos de sobredosis no se comunicaron efectos adversos. Los síntomas que se produjeron con más frecuencia comunicados en la sobredosis en adultos y en niños fueron dolor abdominal, somnolencia, sed, dolor de cabeza, vómitos e hiperactividad.

Si olvidó darle SINGULAIR a su hijo

Intente dar SINGULAIR como se lo han recetado. Sin embargo, si su hijo olvida una dosis, límitese a reanudar el régimen habitual de un comprimido una vez al día.

No dé una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con SINGULAIR

SINGULAIR puede tratar el asma de su hijo sólo si continúa tomándolo.

Es importante que su hijo continúe tomando SINGULAIR durante el tiempo que su médico se lo recete. Ayudará a controlar el asma de su hijo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte al médico o farmacéutico de su hijo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SINGULAIR puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En ensayos clínicos realizados con SINGULAIR 4 mg comprimidos masticables, los efectos adversos relacionados con la administración del medicamento y notificados con más frecuencia (se producen en al menos 1 de cada 100 pacientes y en menos de 1 de cada 10 pacientes tratados), fueron:

- dolor abdominal
- sed

Además, los siguientes efectos adversos se notificaron en ensayos clínicos con SINGULAIR 10 mg comprimidos recubiertos con película y 5 mg comprimidos masticables:

- dolor de cabeza

Estos efectos adversos fueron por lo general leves y se produjeron con una frecuencia mayor en pacientes tratados con SINGULAIR que con placebo (una pastilla que no contiene medicamento).

Además, desde que el medicamento está comercializado, se han notificado los siguientes efectos adversos:

- reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, lengua, y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o para tragar, picor, y urticaria;
- cansancio, inquietud, excitación incluyendo comportamiento agresivo, irritabilidad, temblor, depresión, pensamientos y acciones suicidas (en casos muy raros), mareo, somnolencia, alucinaciones, alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas y problemas de sueño, hormigueo/adormecimiento, convulsiones;
- malestar, dolor articular o muscular, calambres musculares, sequedad de boca, náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, hepatitis;

- mayor posibilidad de hemorragia, hematoma, bultos rojizos dolorosos bajo la piel que de forma más frecuente aparecen en sus espinillas (eritema nodoso), palpitaciones;
- hinchazón.

En pacientes asmáticos tratados con montelukast, se han notificado casos muy raros de una combinación de síntomas tales como enfermedad parecida a la gripe, hormigueo o adormecimiento de brazos y piernas, empeoramiento de los síntomas pulmonares y/o erupción cutánea (síndrome de Churg-Strauss). Debe comunicarle inmediatamente a su médico si su hijo tiene uno o más de estos síntomas.

Pregunte a su médico o farmacéutico para mayor información sobre efectos adversos. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, informe al médico o farmacéutico de su hijo.

5. CONSERVACIÓN DE SINGULAIR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha representada por los seis números después de CAD que aparece en el blister. Los dos primeros números indican el mes; los últimos cuatro números indican el año. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de SINGULAIR

- El principio activo es montelukast. Cada comprimido contiene montelukast sódico que equivale a 4 mg de montelukast.
- Los demás componentes son:
Manitol, celulosa microcristalina, hiprolosa (E 463), óxido férrico rojo (E 172), croscarmelosa sódica, aroma de cereza, aspartamo (E 951) y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos masticables de SINGULAIR 4 mg son rosas, ovales, biconvexos, con SINGULAIR grabado en un lado y MSD 711 en el otro.

Blisters en envases de: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 y 200 comprimidos.

Blisters (unidos) en envases de: 49, 50 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización y Responsable de la fabricación Información dada por
{Para completar a nivel nacional} {Para completar a nivel nacional}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovenia, Eslovaquia, España, Suecia, Reino Unido

SINGULAIR

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.