

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SINGULAIR® SINGULAIR® Baby (montelucaste de sódio), MSD

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

SINGULAIR® 4 mg é apresentado em caixas com 10 ou 30 comprimidos mastigáveis; SINGULAIR® 5 mg é apresentado em caixas com 10 ou 30 comprimidos mastigáveis; SINGULAIR® 10 mg é apresentado em caixas com 10 ou 30 comprimidos revestidos; SINGULAIR® Baby é apresentado em caixas com 10 ou 30 sachês de 4 mg com grânulos orais.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (a partir de 6 meses de idade)

Ingredientes Ativos:

Cada comprimido revestido de 10 mg contém 10,4 mg de montelucaste de sódio, que é o equivalente molar a 10,0 mg do ácido livre, como composto ativo.

Cada comprimido mastigável de 5 mg contém 5,2 mg de montelucaste de sódio, que é o equivalente molar a 5,0 mg do ácido livre, como composto ativo.

Cada comprimido mastigável e cada sachê de 4 mg com grânulos orais contém 4,2 mg de montelucaste de sódio, que é o equivalente molar a 4,0 mg do ácido livre, como composto ativo.

Ingredientes Inativos:

Cada comprimido revestido de 10 mg contém os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio. O revestimento consiste de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, óxido vermelho de ferro, óxido amarelo de ferro e cera de carnaúba.

Cada comprimido mastigável de 4 mg e de 5 mg contém os seguintes ingredientes inativos: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, óxido vermelho de ferro, croscarmelose sódica, aromatizante de cereja, aspartamo e estearato de magnésio.

Cada sachê de 4 mg com grânulos orais contém os seguintes ingredientes inativos: manitol, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby funciona?

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby é um antagonista do receptor de leucotrienos que bloqueia as substâncias chamadas leucotrienos. Os leucotrienos causam estreitamento e inchaço das vias aéreas dos seus pulmões. Os leucotrienos também causam sintomas alérgicos. O bloqueio da ação dos leucotrienos melhora os sintomas de asma e rinite alérgica e ajuda a evitar as crises de asma.

Para que SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi indicado?

Seu médico prescreveu SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby para o tratamento de:

- asma, incluindo a prevenção dos sintomas de asma durante o dia e noite. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby também previne o estreitamento das vias aéreas causado pelo exercício.
- rinite alérgica, incluindo sintomas diurnos e noturnos como congestão nasal, coriza, coceira nasal e espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento, coceira, vermelhidão e inchaço dos olhos.

Informações sobre as doenças

O que é asma?

A asma é uma doença crônica dos pulmões. Ela não pode ser curada – somente controlada.

A asma apresenta as seguintes características:

- estreitamento das vias aéreas dificultando a respiração. Esse estreitamento piora ou melhora em resposta a várias condições;
- inflamação das vias aéreas, isto é, as vias aéreas se tornam inchadas;
- sensibilidade das vias aéreas a vários estímulos, como fumaça de cigarro, pólen ou ar frio.

Os sintomas de asma são tosse, chiado e aperto no peito. Nem todas as pessoas com asma apresentam chiado. Para alguns, a tosse pode ser o único sintoma da asma. Os sintomas freqüentemente ocorrem durante a noite ou após exercício físico.

O que é asma induzida por exercício?

A asma induzida por exercício, mais conhecida como broncoconstrição induzida por exercício (BIE), ocorre quando os sintomas de asma são desencadeados pelo exercício.

O que eu faço para saber se eu tenho asma?

Seu médico irá determinar se você tem asma, com base nos seus sintomas e/ou sua capacidade de expulsar ar para fora de seus pulmões. Seu médico pode usar um equipamento chamado medidor de pico de fluxo ou espirômetro para testar sua função pulmonar.

O tratamento pode controlar a asma. É importante tratar a asma, mesmo que os sintomas sejam leves, a fim de impedir que piorem.

Como posso tratar a asma?

Para ajudar a evitar os sintomas da asma e melhorar a sua respiração você deve, em conjunto com seu médico:

- planejar maneiras de evitar ou reduzir o contato com condições que podem desencadear os episódios de asma (por exemplo, fumo - inclusive fumo passivo -, ácaros da poeira domiciliar, baratas, fungos, pólen, pêlos de animais, alteração de clima e temperatura e infecções das vias aéreas superiores, tais como resfriados).
- desenvolver um plano de tratamento para melhor controle da asma.

O que é rinite alérgica?

A rinite alérgica pode ser provocada por alérgenos externos como pólenes no ar de árvores, gramas e ervas daninhas ou pode ser provocada por fatores alérgenos internos, como ácaros de poeira, pêlos de animais e/ou fungos.

Os sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica tipicamente incluem:

- congestão, coriza, coceira nasal;
- espirros;
- lacrimejamento, inchaço, vermelhidão e coceira dos olhos.

Quando não devo tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby?

CONTRA-INDICAÇÃO

Você ou sua criança não deve tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby se:

- forem alérgicos a qualquer um de seus componentes (veja o item **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**).

ADVERTÊNCIAS

Uso na gravidez e amamentação

Mulheres grávidas ou que têm intenção de engravidar devem consultar o médico antes de tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby é excretado no leite materno. Caso você esteja amamentando ou pretenda amamentar, você deve consultar seu médico antes de tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby.

Uso pediátrico

SINGULAIR® 5 mg comprimidos mastigáveis estão disponíveis para crianças de 6 a 14 anos de idade. SINGULAIR® 4 mg comprimidos mastigáveis e SINGULAIR® Baby 4 mg grânulos orais estão disponíveis para crianças de 2 a 5 anos de idade. SINGULAIR® Baby 4 mg grânulos orais estão disponíveis para crianças de 6 meses a 2 anos de idade. Não foi estabelecida segurança e eficácia em crianças com idade menor que 6 meses de idade.

Estudos têm mostrado que SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não afeta a taxa de crescimento das crianças.

Uso em idosos

Nos estudos clínicos, não há diferença relacionada à idade na eficácia ou no perfil de segurança de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby.

PRECAUÇÕES

O que devo dizer ao meu médico antes de tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby?

Informe ao seu médico sobre qualquer problema médico ou alergia que você ou sua criança tenha ou teve.

O que mais devo saber sobre o uso de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby?

É importante que você ou sua criança continue tomando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby diariamente, como prescrito por seu médico, mesmo quando você ou sua criança não apresentar sintomas ou ainda que você ou sua criança tenha uma crise de asma.

Se os sintomas de asma piorarem, você deve entrar em contato com seu médico imediatamente.

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não é para o tratamento de crises agudas de asma. Sempre tenha com você medicamentos inalatórios de resgate para o caso de crises de asma. Se ocorrer uma crise, você ou sua criança devem seguir as instruções dadas pelo seu médico para essas situações.

SINGULAIR® não deve ser usado como terapia única antes do exercício para prevenir a asma induzida por exercício. Se seu médico prescreveu um medicamento para ser usado antes do exercício, continue a usá-lo até que seu médico peça para parar.

Se a sua asma piora com o uso de ácido acetilsalicílico, continue a evitar o ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos denominados antiinflamatórios não esteróides durante o tratamento com SINGULAIR®.

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios ou orais.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina. Os comprimidos mastigáveis de 5 mg e de 4 mg contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina (0,842 mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 5 mg e 0,674 mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 4 mg).

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby?

Não é esperado que o uso de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby possa afetar sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Posso tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby com outros medicamentos?

Interações medicamentosas

Em geral, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não interfere com outros medicamentos que você ou sua criança esteja tomando. Entretanto alguns medicamentos podem afetar a ação de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby, ou SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode afetar a ação de outros medicamentos. É importante que você informe ao seu médico sobre todos os medicamentos que você ou sua criança esteja tomando ou planeja tomar, inclusive medicamentos obtidos sem receita médica.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias; exceto para crianças com idade inferior a 6 meses (veja Uso pediátrico).

COMO DEVO USAR SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby?

ASPECTO FÍSICO:

- SINGULAIR® 4 mg: comprimido rosa, oval, biconvexo, com SINGULAIR gravado em uma face e MSD 711 na outra.
- SINGULAIR® 5 mg: comprimido rosa, redondo, biconvexo, com SINGULAIR gravado em uma face e MSD 275 na outra.
- SINGULAIR® 10 mg: comprimido revestido quadrado arredondado, bege, com SINGULAIR gravado em uma face e MSD 117 na outra.
- SINGULAIR® Baby: sólido homogêneo fluido, granular, branco, sem partículas estranhas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Veja **aspecto físico**.

Dose

- A dose para adultos e adolescentes com idade a partir de 15 anos para tratamento de asma e/ou rinite alérgica é de um comprimido de 10 mg diariamente.

- A dose para crianças com idade de 6 a 14 anos para tratamento de asma e/ou rinite alérgica é de um comprimido mastigável de 5 mg diariamente.
- A dose para crianças com idade de 2 a 5 anos para tratamento de asma e/ou rinite alérgica é de um comprimido mastigável de 4 mg ou um sachê de 4 mg de grânulos orais diariamente.
- A dose para crianças de 6 meses a 2 anos de idade para tratamento de asma é de um sachê de 4 mg de grânulos orais diariamente.

Os pacientes com asma devem tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby diariamente, ao anoitecer.

Os pacientes com rinite alérgica devem tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby uma vez ao dia, conforme a prescrição médica.

Sempre tenha com você medicamentos inalatórios de resgate para o caso de crises de asma. Não tome doses adicionais de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby com intervalo de menos de 24 horas desde a dose anterior.

É importante continuar tomando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby durante o tempo indicado por seu médico, a fim de manter o controle da asma. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode tratar a asma apenas se você ou sua criança continuar a tomá-lo.

Como usar

Tome SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby uma vez ao dia com ou sem alimentos, como prescrito por seu médico.

Como devo administrar SINGULAIR® Baby para minha criança?

Não abra o sachê antes de ler as instruções abaixo.

SINGULAIR® Baby grânulos orais pode ser administrado:

- diretamente na boca
- dissolvidos em uma colher de chá (5 mL) de fórmula para bebês ou leite materno frios ou em temperatura ambiente.
- misturados com uma colher de alimentação leve (por exemplo, papinha de maçã) fria ou em temperatura ambiente.

Misture todo o conteúdo de SINGULAIR® Baby grânulos orais em uma colher de alimentação leve fria ou em temperatura ambiente, ou uma colher de chá (5 mL) de fórmula para bebês ou leite materno frios ou em temperatura ambiente.

Tome cuidado para que a dose inteira esteja misturada com a alimentação, fórmula para bebês ou leite materno. Tenha certeza de que a criança recebeu todo o conteúdo da colher com os grânulos orais misturados à comida, à fórmula para bebês ou ao leite materno imediatamente após o preparo (até 15 minutos). **IMPORTANTE:** nunca armazene os grânulos orais misturados com comida, fórmula para bebês ou leite materno para uso posterior.

Os grânulos orais de SINGULAIR® Baby não foram desenvolvidos para serem dissolvidos em líquidos que não sejam fórmulas para bebês ou leite materno. Entretanto, outros líquidos podem ser ingeridos após a administração.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose?

Tente tomar SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby como prescrito. Entretanto se você ou sua criança esquecer de tomar uma dose, apenas retome o esquema habitual de um comprimido ou sachê uma vez ao dia.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

SINGULAIR® 10 mg comprimidos revestidos não pode ser partido ou mastigado.

Quais reações adversas SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode causar?

Reações

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby em geral é bem tolerado. Nos estudos, os efeitos adversos mais comuns relatados foram dor abdominal, dor de cabeça, sede, diarreia, hiperatividade, asma, descamação, coceira e erupções da pele usualmente leves e que ocorreram com a mesma frequência em pacientes que tomaram SINGULAIR® ou placebo (comprimido que não contém medicamento).

Além disso, foram relatados:

- aumento de tendência a sangramento;
- reações alérgicas (incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta [que pode causar dificuldade para respirar ou engolir], urticária, coceira e erupção da pele);
- alterações de comportamento e humor (agitação, inclusive comportamento agressivo, depressão, anormalidades no sonho e alucinações, ansiedade, insônia, irritabilidade, inquietação, pensamentos e atos suicidas, tremor);
- palpitações;
- tontura, sonolência, formigamento/dormência e, muito raramente, convulsão;
- diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos;
- hepatite;
- hematoma;
- dor articular, dor muscular e câibras musculares;
- inchaço.

Informe ao médico se você ou sua criança apresentar qualquer sintoma incomum, ou se algum sintoma conhecido durar muito ou piorar.

O que fazer se alguém usar grande quantidade de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby de uma só vez?

Procure um médico imediatamente. Na maioria dos casos de superdose, não foram relatados efeitos adversos. Os sintomas mais frequentemente relatados nos casos de superdose em adultos e crianças incluíram dor abdominal, sonolência, sede, dor de cabeça, vômitos e hiperatividade.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Armazene os comprimidos revestidos de 10 mg, comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg e os envelopes de grânulos orais de 4 mg em temperatura ambiente, entre 15-30°C, protegidos da umidade e luz.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

Os leucotrienos cisteínicos (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) são potentes eicosanóides inflamatórios, produtos do metabolismo do ácido araquidônico e liberados de várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Esses importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se aos receptores dos leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 ($CysLT_1$) encontra-se nas vias aéreas de humanos (inclusive as células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (inclusive eosinófilos e determinadas células-tronco mielóides). Os CysLT foram correlacionados com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos, inclusive um número de ações nas vias aéreas, incluem broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de eosinófilos. Na rinite alérgica, os CysLT são associados aos sintomas e liberados da mucosa nasal depois da exposição ao alérgeno durante as fases de reação precoce e tardia. A estimulação intranasal com os CysLTs tem mostrado aumento na resistência da via nasal e dos sintomas de obstrução nasal.

O montelucaste é um potente composto ativo por via oral que melhora significativamente os parâmetros da inflamação asmática. Com base nos bioensaios bioquímicos e farmacológicos, ele se liga com alta afinidade e seletividade ao receptor $CysLT_1$ (preferindo-o a outros receptores farmacologicamente importantes das vias aéreas, tais como os receptores prostanoídes, colinérgicos ou β -adrenérgicos). O montelucaste inibe as ações fisiológicas do LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 no receptor $CysLT_1$ sem atividade agonista.

Absorção

O montelucaste é rápida e quase completamente absorvido após a administração oral. A concentração plasmática máxima média ($C_{m\acute{a}x}$) dos comprimidos revestidos de 10 mg é atingida 3 horas ($T_{m\acute{a}x}$) após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 64%. A biodisponibilidade oral e a $C_{m\acute{a}x}$ não são influenciadas por uma refeição-padrão.

A $C_{m\acute{a}x}$ dos comprimidos mastigáveis de 5 mg é atingida 2 horas após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 73%. A alimentação não tem influência clinicamente importante na administração regular.

A $C_{m\acute{a}x}$ dos comprimidos mastigáveis de 4 mg é atingida 2 horas após a administração a pacientes pediátricos de dois a cinco anos de idade em jejum.

A formulação dos grânulos de 4 mg é bioequivalente à dos comprimidos mastigáveis de 4 mg quando administrados a adultos em jejum. A co-administração de papinha de maçã ou de uma refeição-padrão com os grânulos orais não teve efeito significativo na farmacocinética de montelucaste, conforme determinado pela AUC (1225,7 vs. 1223,1 $ng\cdot h/mL$, com ou sem papinha de maçã, respectivamente, e 1191,8 versus 1148,5 $ng\cdot h/mL$, com ou sem uma refeição-padrão, respectivamente).

A segurança e eficácia de SINGULAIR[®] foram demonstradas em estudos clínicos com a administração dos comprimidos de 4 mg, 5 mg e 10 mg, independentemente do horário de ingestão de alimentos. Estudos clínicos também demonstraram o perfil de segurança de SINGULAIR[®] Baby com a administração de grânulos orais de 4 mg, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação do montelucaste às proteínas plasmáticas é superior a 99%. O volume de distribuição em estado de equilíbrio do montelucaste é de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudos em ratos, que

utilizaram montelukaste marcado radioativamente, demonstraram mínima distribuição pela barreira hematoencefálica. Além disso, as concentrações do material radiomarcado, 24 horas após a dose, foram mínimas em todos os outros tecidos.

Metabolismo

O montelukaste é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelukaste, em estado de equilíbrio, foram indetectáveis em adultos e em pacientes pediátricos.

Estudos *in vitro* em microsomas de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4 e 2C9 estão envolvidas no metabolismo do montelukaste. Resultados de estudos posteriores *in vitro* em microsomas de fígado humano demonstraram que as concentrações plasmáticas terapêuticas do montelukaste não inibem as isoenzimas 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6 do citocromo P450.

Eliminação

A depuração plasmática do montelukaste é de aproximadamente 45 mL/min em adultos saudáveis. Após uma dose oral de montelukaste marcado radioativamente, 86% da radioatividade foi recuperada em coletas fecais durante 5 dias e <0,2% foi recuperada na urina. Considerando-se as estimativas da biodisponibilidade oral do montelukaste, isso indica que o montelukaste e seus metabólitos são excretados quase que exclusivamente pela bile.

Em diversos estudos, a meia-vida plasmática média do montelukaste foi de 2,7 a 5,5 horas em jovens saudáveis. A farmacocinética do montelukaste é quase linear para doses de até 50 mg administradas por via oral. Nenhuma diferença na farmacocinética foi notada entre as doses administradas pela manhã ou à noite. Com a administração de 10 mg de montelukaste uma vez ao dia, houve pequeno acúmulo do medicamento inalterado no plasma (aproximadamente 14%).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos - Asma

ADULTOS (IDADE A PARTIR DE 15 ANOS)

A eficácia de SINGULAIR® no tratamento crônico da asma em adultos, com idade superior a 15 anos, foi demonstrada em dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, com desenhos semelhantes, duração de 12 semanas e que incluíram 1.325 pacientes (795 foram tratados com SINGULAIR® e 530 receberam placebo).

Os pacientes eram sintomáticos e faziam aproximadamente 5 *puffs* de β -agonistas por dia, conforme necessário. No período basal, a média preestabelecida para o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) foi de 66% (faixa aproximada, 40 a 90%). Nesses estudos, os sintomas relacionados à asma, a função respiratória e o uso de β -agonistas conforme necessário foram mensurados. Os *endpoints* foram avaliados em cada estudo e em uma análise combinada de acordo com um plano de análise dos dados pré-especificado. A seguir serão mostrados os resultados clínicos observados:

Sintomas de Asma e Parâmetros Relativos à Asma

A dose diária de 10 mg de SINGULAIR® administrada uma vez à noite melhorou significativamente a avaliação de sintomas diurnos e despertares noturnos relatados pelo paciente em cada estudo, em uma análise combinada, quando comparada ao placebo. Em pacientes com despertares noturnos em pelo menos duas noites por semana, SINGULAIR® reduziu os despertares noturnos em 34% a partir do período basal, significativamente mais que a redução de 14% ocorrida no grupo do placebo (análise combinada).

SINGULAIR®, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros avaliados relativos à asma. Em uma análise combinada, SINGULAIR®, comparado com placebo, diminuiu as crises de asma em 37%, o uso de corticosteróides de resgate em 39%, a descontinuação causada

por agravamento da asma em 65%, as exacerbações da asma em 38% e aumentou a quantidade de dias sem asma em 42%.

A avaliação global da asma e a avaliação da asma especificamente relacionada à qualidade de vida, feitas por médicos e pacientes (em todos os critérios, incluindo atividades diárias e sintomas de asma), foi significativamente melhor com SINGULAIR® em comparação ao placebo em cada estudo e na análise combinada.

Função Respiratória

Comparado ao placebo, SINGULAIR® demonstrou significativa melhora nos parâmetros da função respiratória (VEF₁ e TPFE, taxa do pico do fluxo expiratório) em cada estudo e na análise combinada.

Efeito de SINGULAIR®, 10 mg ao dia, parâmetros da função respiratória em adultos a partir de 15 anos de idade (análise combinada)

	SINGULAIR® n= 795	Placebo n= 530
VEF ₁ matinal (% alteração a partir do período basal)	10,4*	2,7
TPFE no período da manhã (L/min – alteração a partir do período basal)	24,5*	3,3
TPFE no período da tarde (L/min - alteração a partir do período basal)	17,9*	2,0

* Significativamente melhor que o placebo ($p \leq 0,001$)

Uso de β -agonista

Comparado com o placebo, SINGULAIR® diminuiu significativamente a necessidade do uso de β -agonista em 26,1% a partir do período basal em comparação com 4,6% no grupo do placebo, na análise combinada. A diminuição também foi significativa em cada um dos estudos ($p \leq 0,001$).

Início de Ação e Manutenção de Benefícios

Em cada estudo e na análise combinada, o efeito do tratamento com SINGULAIR®, avaliado por meio de parâmetros estabelecidos em um cartão-diário que incluía o escore de sintomas, o uso de β -agonistas conforme necessário e a medição da TPFE, foi atingido após a primeira dose e mantido durante o intervalo entre as doses (24 horas). O efeito do tratamento também manteve-se durante a administração contínua uma vez ao dia em estudos de extensão de até um ano. A descontinuação de SINGULAIR® em pacientes com asma após 12 semanas de uso contínuo não causou efeito rebote em relação à piora da asma (veja também efeitos da broncoconstrição induzida por exercícios físicos).

Efeitos Relativos aos Corticosteróides Inalatórios

Em um dos dois estudos duplo-cegos com 12 semanas de duração que incluíram adultos (multinacional), SINGULAIR® foi comparado com beclometasona inalatória (200 μ g duas vezes ao dia, com uso de espaçador). SINGULAIR® demonstrou resposta inicial mais rápida, embora na duração total do estudo a beclometasona tenha proporcionado efeito de tratamento em média melhor. Entretanto, uma alta porcentagem de pacientes tratados com SINGULAIR® atingiu respostas clínicas similares em comparação à beclometasona inalatória.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 A 14 ANOS DE IDADE

A eficácia de SINGULAIR® em pacientes pediátricos com idade entre 6 e 14 anos foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração e que incluiu 336 pacientes (201 foram tratados com SINGULAIR® e 135 receberam placebo) que usavam β -agonistas conforme necessário. A porcentagem média prevista para VEF₁ foi 72% no período basal (variação aproximada, 45 a 90%) e aproximadamente 36% dos pacientes usavam corticosteróides inalatórios.

Em comparação ao placebo, a dose diária de SINGULAIR® em comprimidos mastigáveis de 5 mg administrada à noite diminuiu significativamente a porcentagem de dias com exacerbação de asma. A avaliação global da asma feita pelos pais e a avaliação da qualidade de vida feita pelos pacientes pediátricos relacionada especificamente à asma (em todos os critérios, incluindo atividades normais diárias e sintomas de asma) foram significativamente melhores com SINGULAIR® em comparação ao placebo.

Em comparação ao placebo, houve melhora significativa do VEF₁ matutino (alteração de 8,7% versus 4,2% a partir do período basal no grupo que recebeu placebo, $p < 0,001$) e diminuição significativa da necessidade do uso de β -agonista (diminuição de 11,7% a partir do período basal versus aumento de 8,2% a partir do período basal no grupo do placebo, $p \leq 0,050$).

Da mesma forma que ocorreu em estudos que incluíram adultos, o efeito do tratamento foi obtido após a primeira dose e permaneceu constante durante a administração contínua diária em estudos clínicos com duração de até 6 meses.

Taxa de Crescimento de Pacientes Pediátricos

Dois estudos clínicos controlados mostraram que o montelucaste não afeta a taxa de crescimento em pacientes pediátricos pré-puberdade com asma. No estudo que incluiu crianças com idade entre 6 e 11 anos, a taxa de crescimento, avaliada pelo aumento do comprimento da parte inferior da perna, foi similar em pacientes tratados com montelucaste 5 mg uma vez ao dia por 3 semanas quando comparada ao placebo e foi significativamente menor em pacientes tratados com budesonida inalatória (200 mcg duas vezes ao dia) por 3 semanas quando comparada ao placebo. Em um estudo de 56 semanas que incluiu crianças com idade entre 6 e 8 anos, a taxa de crescimento linear foi similar em pacientes que receberam diariamente montelucaste 5 mg e placebo (média de quadrados mínimos [QM] para o montelucaste e o placebo: 5,67 e 5,64 cm/ano, respectivamente) e significativamente menor (média de QM, 4,86 cm/ano) em pacientes tratados com beclometasona inalatória (200 mcg duas vezes ao dia), em comparação ao placebo (diferença na média de QM [IC 95%]: -0,78 [-1,06; -0,49] cm/ano). Tanto o montelucaste quanto a beclometasona versus placebo demonstraram benefício significativo em relação ao uso de medicamentos de resgate para pacientes com asma leve.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 MESES A 5 ANOS DE IDADE

A eficácia de SINGULAIR® em comprimidos mastigáveis de 4 mg uma vez ao dia, administrados à noite, em pacientes pediátricos com 2 a 5 anos de idade foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 12 semanas e que incluiu 689 pacientes (461 foram tratados com SINGULAIR® e 228 receberam placebo). SINGULAIR® melhorou significativamente vários *endpoints* de eficácia e melhorou os parâmetros de controle da asma.

SINGULAIR® foi significativamente melhor em comparação ao placebo nos seguintes *endpoints* de eficácia para os responsáveis por cuidar do paciente com asma diariamente: dias com sintomas diurnos de asma, escore de sintomas diurnos de asma (incluindo tosse, chiado, problema para respirar e atividade das crianças), uso de beta-agonista, resgate com corticosteróides, dias sem asma e sintomas de asma durante a noite ($p < 0,05$). Além disso, houve tendência favorável do efeito do tratamento para o *endpoint* de eficácia crises de asma ($p = 0,107$).

A avaliação global feita pelos médicos e a média da avaliação global da asma feita por médicos e pelos responsáveis por cuidar das crianças com asma foram significativamente melhores com SINGULAIR® em comparação ao placebo ($p = 0,007$ e $0,015$, respectivamente).

O efeito do tratamento foi obtido após a primeira dose. Além disso, a contagem total de eosinófilos no sangue diminuiu significativamente ($p = 0,034$).

A eficácia de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby em pacientes com 6 meses a 2 anos de idade é embasada pela extrapolação da eficácia demonstrada em pacientes com idade ≥ 2 anos com asma e baseada em dados farmacocinéticos semelhantes, bem como na suposição que o curso da doença, a patofisiologia e o efeito da medicação são substancialmente semelhantes nessas populações.

EFEITOS EM PACIENTES QUE UTILIZAM CONCOMITANTEMENTE CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS

Estudos distintos com adultos demonstraram a propriedade aditiva de SINGULAIR® no efeito clínico de corticosteróides inalatórios, permitindo a diminuição gradual dos esteróides quando usados concomitantemente.

Três grandes estudos com SINGULAIR® demonstraram benefícios adicionais a pacientes que tomavam corticosteróides. Um estudo randômico, controlado com placebo, de grupos paralelos (n= 226), em pacientes com asma controlada que recebiam dose inicial de corticosteróides inalatórios de aproximadamente 1.600 mcg por dia reduziu o uso desses corticosteróides em aproximadamente 37% durante o período de *run in* com placebo. SINGULAIR® propiciou também redução adicional de 47% na dose de corticosteróides inalatórios em comparação com 30% para o placebo ao longo do período de 12 semanas com tratamento ativo (p≤ 0,050).

Em outro estudo randômico, controlado com placebo e de grupos paralelos (n= 642) que incluiu uma população similar de pacientes que recebiam corticosteróides inalatórios (400 mcg/dia de beclometasona) – mas cuja asma não estava controlada, SINGULAIR® proporcionou benefícios clínicos adicionais, quando comparado com placebo. A interrupção abrupta e completa da beclometasona em pacientes que receberam ambos os tratamentos causou deterioração clínica em alguns pacientes, indicando que a retirada gradual de corticosteróides inalatórios é mais bem tolerada do que a interrupção abrupta destes, sendo, portanto, preferida.

Em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico, sendo que quase todos recebiam corticosteróides inalatórios e/ou orais concomitantemente, incluídos em um estudo randômico, de grupos paralelos e com duração de 4 semanas (n= 80), foi demonstrado que SINGULAIR®, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros de controle da asma.

EFEITOS NA BRONCOCONSTRIÇÃO INDUZIDA POR EXERCÍCIOS FÍSICOS

Em um estudo de grupos paralelos e com 12 semanas de duração que incluiu 110 pacientes adultos com ≥15 anos de idade, SINGULAIR® 10 mg evitou a broncoconstrição induzida por exercício físico (BIE) como demonstrado pela redução significativa dos seguintes parâmetros, em comparação com o placebo:

- a extensão e duração da queda no VEF₁ ao longo de 60 minutos após o exercício físico (conforme avaliado pela área sob a curva da queda percentual no VEF₁ versus tempo após o exercício físico, AUC);
- a porcentagem de queda máxima no VEF₁ após o exercício físico;
- o tempo até recuperação de 5% do VEF₁ pré-exercício.

Esse efeito persistiu durante todo o período de tratamento de 12 semanas, indicando que não ocorreu tolerância. Em um estudo cruzado separado, a proteção foi observada após duas doses administradas uma vez ao dia.

Em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade, que receberam comprimido mastigável de 5 mg, um estudo cruzado com o mesmo desenho demonstrou proteção semelhante que foi mantida durante o intervalo entre as doses (24 horas).

EFEITOS NA INFLAMAÇÃO CAUSADA PELA ASMA

Vários estudos têm mostrado que SINGULAIR® inibe os parâmetros da inflamação causada pela asma. Em um estudo cruzado controlado com placebo (n= 12), SINGULAIR® inibiu a broncoconstrição de fase imediata e tardia estimulada por antígeno em 75 e 57%, respectivamente.

Considerando que a infiltração de células inflamatórias (eosinófilos) é uma importante característica da asma, o efeito de SINGULAIR® nos eosinófilos da circulação periférica e vias aéreas foi estudado. Na fase IIb/III dos estudos clínicos em adultos, SINGULAIR® diminuiu significativamente os

eosinófilos na circulação periférica em aproximadamente 15% desde o período basal, em comparação com o placebo. Em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade, SINGULAIR® também diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em 13% ao longo de 8 semanas de tratamento, em comparação com o placebo.

Em um estudo clínico randômico, de grupos paralelos, com 4 semanas de duração e que incluiu adultos (n= 40), SINGULAIR® diminuiu significativamente os eosinófilos nas vias aéreas (como avaliado na expectoração) em 48% a partir do período basal, em comparação com aumento de 23% a partir do período basal para o placebo. Nesse estudo, os eosinófilos da circulação periférica diminuíram significativamente e os *endpoints* clínicos da asma melhoraram com o tratamento com SINGULAIR®.

ESTUDOS CLÍNICOS – RINITE ALÉRGICA

A eficácia de SINGULAIR® para o tratamento da rinite alérgica sazonal foi avaliada em estudos de desenho semelhante, randômicos, duplo-cegos, controlados com placebo e com duração de 2 semanas que incluíram 4.924 pacientes (1.751 pacientes foram tratados com SINGULAIR®). Os pacientes tinham idade ≥ 15 anos e histórico de rinite alérgica sazonal, teste cutâneo positivo a pelo menos um alérgeno sazonal relevante e sintomas ativos de rinite alérgica sazonal no início do estudo.

Em uma análise combinada de três estudos pivotais, a administração à noite de SINGULAIR® em comprimidos de 10 mg uma vez ao dia a 1.189 pacientes resultou em melhora estatisticamente significativa do *endpoint* primário, escore de sintomas nasais diurnos e componentes individuais (congestão nasal, rinorréia, prurido nasal e espirros); escore de sintomas noturnos e componentes individuais (congestão nasal ao despertar, dificuldade para dormir e despertares noturnos); escore de sintomas oculares diurnos e componentes individuais (lacrimejamento, prurido, vermelhidão e inchaço ocular); avaliação global da rinite alérgica por pacientes e médicos; e escore de sintomas composto (composto dos escores de sintomas nasais diurnos e sintomas noturnos), em comparação com o placebo.

Em um estudo separado de 4 semanas, no qual SINGULAIR® foi administrado uma vez ao dia pela manhã, a eficácia durante as duas semanas iniciais foi significativamente diferente do placebo e consistente com os efeitos observados em estudos que utilizaram doses noturnas. Além disso, o efeito ao longo do período de 4 semanas foi consistente com o resultado das duas semanas.

Em pacientes com rinite alérgica sazonal e idade ≥ 15 anos que receberam SINGULAIR®, notou-se diminuição mediana de 13% na contagem de eosinófilos na circulação periférica, em comparação com o placebo, durante os períodos de tratamento duplo-cego.

A eficácia de SINGULAIR® para o tratamento da rinite alérgica perene foi avaliada ainda em dois estudos semelhantes, randômicos, duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 6 semanas e que incluíram 3.235 pacientes (1.632 pacientes foram tratados com SINGULAIR®). Os pacientes com 15 a 82 anos de idade apresentavam histórico de rinite alérgica perene, teste cutâneo positivo para alérgenos presentes independentemente da estação do ano (incluindo ácaros, pêlos de animais e esporos de fungos) e sintomas ativos de rinite alérgica perene no início do estudo.

Em um estudo, SINGULAIR® em comprimidos de 10 mg foi administrado uma vez ao dia a 1.000 pacientes, o que resultou em melhora estatisticamente significativa do *endpoint* primário, escore de sintomas nasais diurnos e seus componentes individuais (congestão nasal, rinorréia e espirros), em comparação com o placebo. SINGULAIR® também demonstrou melhora da rinite alérgica perceptível ao paciente, conforme avaliado pelos *endpoints* secundários: avaliação global da rinite alérgica pelo paciente e escore geral da qualidade de vida em pacientes com rinoconjuntivite (média de pontos para os sete critérios: atividade, sono, sintomas não relacionados aos olhos e nariz, problemas de aspecto prático, sintomas nasais, sintomas oculares e emocionais), em comparação com o placebo.

A eficácia de SINGULAIR® para o tratamento de rinite alérgica em pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade é embasada pela extrapolação da eficácia demonstrada em pacientes com rinite

alérgica e idade a partir de 15 anos, assim como na suposição de que o curso da doença, sua fisiopatologia e o efeito da medicação são substancialmente semelhantes nessas populações.

INDICAÇÕES

SINGULAIR® é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade e SINGULAIR® Baby é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos, da broncoconstrição induzida pelo exercício e o tratamento de pacientes com asma sensíveis à aspirina.

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby é efetivo isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser utilizado concomitantemente a corticosteróides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma ou para reduzir a dose do corticosteróide inalatório e manter a estabilidade clínica.

SINGULAIR® é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade e SINGULAIR® Baby é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em pacientes pediátricos de 2 anos a 5 anos de idade, incluindo congestão nasal, rinorréia, prurido nasal, espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento, prurido, hiperemia e edema oculares.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Armazenar os comprimidos revestidos de 10 mg, comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg e os envelopes com grânulos orais de 4 mg em temperatura ambiente entre 15-30°C, protegidos da umidade e luz.

Para informações adicionais sobre os grânulos orais de SINGULAIR® Baby, veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby deve ser administrado uma vez ao dia. Para asma, a dose deve ser administrada à noite. Para rinite alérgica, o horário da administração pode ser adaptado para atender às necessidades do paciente.

Pacientes com asma e rinite alérgica devem tomar diariamente apenas um comprimido à noite.

Adultos a partir de 15 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica

A posologia para pacientes a partir de 15 anos de idade é de 1 comprimido de 10 mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica

A posologia para pacientes com 6 a 14 anos de idade é de 1 comprimido mastigável de 5 mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica

A posologia para pacientes de 2 a 5 anos de idade é de 1 comprimido mastigável de 4 mg diariamente ou um sachê de grânulos orais de 4 mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade com asma

A posologia para pacientes de 6 meses a 2 anos de idade é de um sachê de grânulos orais de 4 mg diariamente.

Administração dos Grânulos Orais:

Os grânulos orais de SINGULAIR® Baby podem ser administrados diretamente na boca, misturados em uma colher de alimentação leve (por exemplo, papinha de maçã), fria ou em temperatura ambiente, ou dissolvidos em uma colher de chá (5 mL) de fórmula para bebês ou leite materno em temperatura ambiente ou frio. O envelope não deve ser aberto até estar pronto para uso. Após a abertura do envelope, toda a dose de SINGULAIR® Baby deve ser administrada imediatamente (em até 15 minutos). Se misturado com alimentos, ou dissolvido na fórmula para bebês ou no leite materno, SINGULAIR® Baby não deve ser armazenado para uso posterior. Os grânulos de SINGULAIR® Baby não devem ser dissolvidos em nenhum líquido diferente da fórmula para bebês ou do leite materno para administração. No entanto, podem ser tomados líquidos após sua administração.

Recomendações Gerais

O efeito terapêutico de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby nos parâmetros de controle da asma ocorre em um dia. SINGULAIR® em comprimidos, comprimidos mastigáveis e grânulos orais pode ser tomado com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar tomando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby enquanto a asma estiver controlada, bem como durante períodos de agravamento da asma.

Não é necessário ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática leve a moderada, ou ainda ajuste com base no sexo do paciente.

O Tratamento com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby em Relação a Outros Tratamentos para Asma

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser adicionado ao esquema de tratamento já existente.

Redução na Terapia Concomitante:

Tratamentos com Broncodilatadores: SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser adicionado ao esquema de tratamento dos pacientes sem controle adequado com o uso de apenas broncodilatadores. Quando a resposta clínica for evidente (geralmente após a primeira dose), o tratamento com broncodilatador poderá ser reduzido, conforme tolerado.

Corticosteróides Inalatórios: o tratamento com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby proporciona benefício clínico adicional aos pacientes tratados com corticosteróides inalatórios. Pode-se reduzir a dose do corticosteróide conforme tolerado. A dose deve ser reduzida gradualmente sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteróides inalatórios pode ser reduzida gradualmente, até a suspensão completa. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não deve substituir de forma abrupta os corticosteróides inalatórios.

ADVERTÊNCIAS

A eficácia oral de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não deve ser usado para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter medicamento de resgate adequado disponível.

Apesar de as doses do corticosteróide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios ou orais.

A redução da dose do corticosteróide sistêmico em pacientes que recebem medicamentos para o controle da asma, inclusive antagonistas do receptor de leucotrienos, em casos raros tem sido seguida pela ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas: eosinofilia, exantema vasculítico,

agravamento de sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia, às vezes diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculite eosinofílica sistêmica. Embora a relação causal com o antagonismo do receptor de leucotrienos não tenha sido estabelecida, recomenda-se cautela e monitoramento clínico ao considerar-se a redução de corticosteroíde sistêmico em pacientes que recebem SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby.

Uso Durante a Gravidez e a Amamentação

Categoria: B

SINGULAIR® não foi estudado em gestantes. SINGULAIR® deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Durante a comercialização mundial, raramente foram relatados defeitos congênitos de membros nos filhos de mulheres tratadas com SINGULAIR® durante a gravidez. A maioria dessas mulheres também estava tomando outros medicamentos para asma durante a gravidez. Não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e SINGULAIR®.

Nutrizes

Não se sabe se SINGULAIR® é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando SINGULAIR® for administrado a nutrizes.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina. Os comprimidos mastigáveis de 5 mg e de 4 mg contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina (0,842 mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 5 mg e 0,674 mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 4 mg).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de SINGULAIR®. O perfil farmacocinético e a biodisponibilidade oral de uma dose oral única de 10 mg de montelucaste são semelhantes em idosos e adultos mais jovens. A meia-vida plasmática do montelucaste é levemente mais longa em idosos. Não é necessário ajuste posológico para idosos.

Uso Pediátrico

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby tem sido estudado em pacientes pediátricos de 6 meses a 14 anos de idade (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**). O perfil de segurança e a eficácia em pacientes pediátricos mais jovens do que 6 meses de idade não foram estudados. Os estudos demonstraram que SINGULAIR® não afeta a velocidade de crescimento dos pacientes pediátricos.

O perfil da concentração plasmática de montelucaste após a administração de um comprimido revestido de 10 mg é semelhante em adolescentes com idade a partir de de 15 anos e em adultos jovens. O comprimido revestido de 10 mg é recomendado para pacientes com idade a partir de de 15 anos.

Estudos farmacocinéticos mostram que o perfil plasmático dos grânulos orais de 4 mg em pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade, dos comprimidos mastigáveis de 4 mg em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade e dos comprimidos mastigáveis de 5 mg em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade foi similar ao perfil plasmático dos comprimidos revestidos de 10 mg em adultos. O comprimido mastigável de 5 mg deve ser usado em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade e o comprimido mastigável de 4 mg, em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade. Os grânulos orais de 4 mg devem ser usados em pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade. Como a formulação em grânulos orais de 4 mg é bioequivalente à do comprimido mastigável de 4

mg, ele também pode ser usado como formulação alternativa aos comprimidos mastigáveis de 4 mg em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade.

Raça

Diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça não foram estudadas. Em estudos clínicos, não pareceu haver quaisquer diferenças em efeitos clinicamente importantes.

Insuficiência Hepática

Os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de redução do metabolismo do montelucaste, o que resultou em aumento de aproximadamente 41% da área média sob a curva (AUC) de concentração plasmática do montelucaste após uma dose única de 10 mg. A eliminação do montelucaste é ligeiramente prolongada quando comparada àquela observada em indivíduos saudáveis (meia-vida média de 7,4 horas). Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos em pacientes com insuficiência hepática grave (score de Child-Pugh >9).

Insuficiência Renal

Uma vez que o montelucaste e seus metabólitos não são excretados na urina, a farmacocinética do montelucaste não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal. Não é recomendado ajuste posológico para esses pacientes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e o tratamento crônico da asma e para o tratamento da rinite alérgica. Em estudos de interações medicamentosas, a dose terapêutica recomendada de montelucaste não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética dos seguintes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona 35 µg/1 mg), terfenadina, digoxina e varfarina.

Embora não tenham sido realizados outros estudos específicos de interação, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi usado em estudos clínicos concomitantemente a uma ampla variedade de medicamentos comumente prescritos, sem evidência de interações clínicas adversas. Essas medicações incluíram hormônios tireoidianos, sedativos hipnóticos, agentes antiinflamatórios não esteróides, benzodiazepínicos e descongestionantes.

A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do montelucaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos para os quais foi administrado fenobarbital concomitantemente. Não é recomendado ajuste posológico para SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby.

Estudos *in vitro* demonstraram que o montelucaste é um inibidor da CYP 2C8. No entanto, os dados do estudo clínico de interação medicamentosa com montelucaste e rosiglitazona (representante do grupo de medicamentos metabolizados principalmente pela CYP2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe a CYP2C8 *in vivo*. Portanto, não se espera que o montelucaste altere o metabolismo de medicamentos metabolizados por essa enzima (por exemplo, paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida).

REAÇÕES ADVERSAS

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby tem sido geralmente bem tolerado. As reações adversas, as quais foram usualmente leves, geralmente não requereram descontinuação do tratamento. A incidência global das reações adversas relatadas com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi comparável à do placebo.

Adultos a partir de 15 anos de idade com asma

SINGULAIR® foi avaliado em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 2.600 pacientes adultos com ≥ 15 anos de idade. Em dois estudos com desenhos semelhantes e controlados com placebo durante 12 semanas, as únicas experiências adversas relacionadas à medicação relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foram dor abdominal e cefaléia. A incidência desses eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, nos estudos clínicos, 544 pacientes foram tratados com SINGULAIR® durante 6 meses, no mínimo; 253, durante um ano, e 21 durante dois anos. Com o tratamento prolongado, o perfil de experiências adversas não se alterou significativamente.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade com asma

SINGULAIR® foi avaliado em aproximadamente 475 pacientes de 6 a 14 anos de idade. O perfil de segurança em pacientes pediátricos é geralmente similar ao perfil de segurança em adultos e ao do placebo.

Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 8 semanas, a única experiência adversa relacionada à medicação relatada por $>1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foi cefaléia. A incidência de cefaléia não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Nos estudos que avaliaram a velocidade de crescimento, o perfil de segurança nesses pacientes pediátricos foi consistente com o perfil de segurança anteriormente descrito para SINGULAIR®.

Cumulativamente, 263 pacientes de 6 a 14 anos de idade foram tratados com SINGULAIR® durante 3 meses, no mínimo, e 164, durante 6 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou com o tratamento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi avaliado em 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 12 semanas, a única experiência adversa relacionada à medicação relatada por $>1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foi sede. A incidência de sede não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade foram tratados com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby por pelo menos 3 meses; 230, por 6 meses ou mais, e 63 pacientes por 12 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou com o tratamento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade com asma

SINGULAIR® Baby foi avaliado em 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 6 semanas, as experiências adversas relacionadas à medicação relatadas por $>1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® Baby e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foram: diarreia, hipercinesia, asma, dermatite eczematosa e erupção cutânea. A incidência dessas experiências adversas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Adultos a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica

SINGULAIR® foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica em estudos clínicos com 2 a 4 semanas de duração. SINGULAIR® administrado uma vez ao dia pela manhã ou à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança semelhante ao do placebo. Em sete estudos clínicos, controlados com placebo e com 2 semanas de duração, não houve relatos de experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes

tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo. Em um estudo clínico, controlado com placebo e com 4 semanas de duração, o perfil de segurança foi consistente com o observado nos estudos com 2 semanas de duração. Em todos os estudos, a incidência de sonolência foi similar à do placebo.

SINGULAIR® foi avaliado em 3.235 pacientes adultos e adolescentes a partir de 15 anos com rinite alérgica em dois estudos clínicos controlados com placebo e com 6 semanas de duração. SINGULAIR® administrado uma vez ao dia foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança consistente com o observado nos outros estudos sobre rinite alérgica e semelhante ao do placebo. Nesses dois estudos, não foram relatadas experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo. A incidência de sonolência foi similar à do placebo.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade com rinite alérgica

Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 2 semanas, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi avaliado em 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade para o tratamento de rinite alérgica. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby administrado uma vez ao dia à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança similar ao do placebo. Nesse estudo, não foram relatadas experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo.

Experiências adversas relatadas após a comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de SINGULAIR®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer a relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: aumento de tendência a sangramento.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e muito raramente, infiltração eosinofílica hepática.

Distúrbios psiquiátricos: agitação, inclusive comportamento agressivo, ansiedade, anormalidades no sonho e alucinações, depressão, insônia, irritabilidade, inquietação, pensamento e comportamento suicidas (suicidalidade), tremor.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, sonolência, parestesia/hipoestesia e, muito raramente, convulsão.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos.

Distúrbios hepatobiliares: aumento de ALT e AST e, muito raramente, hepatite colestática.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: angioedema, hematoma, eritema nodoso, prurido, erupção cutânea, urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia e mialgia, inclusive câibras musculares.

Distúrbios gerais e condições relacionadas ao local da administração: edema.

SUPERDOSE

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby. Em estudos sobre asma crônica, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby foi administrado em doses de até 200 mg/dia para pacientes adultos durante 22 semanas e, em estudos de curta duração, em doses de até 900 mg/dia por aproximadamente 1 semana, sem que tenham ocorrido experiências adversas clinicamente importantes.

Houve relatos de superdose aguda após a comercialização e nos estudos clínicos com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby, que incluem relatos em adultos e crianças, com doses de até

1.000 mg. Os achados clínicos e laboratoriais eram coerentes com o perfil de segurança em pacientes adultos e pediátricos. Não houve experiências adversas na maioria dos relatos de superdose. Os eventos adversos que ocorreram mais freqüentemente eram coerentes com o perfil de segurança de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaléia, vômitos e hiperatividade psicomotora.

Não se sabe se o montelucaste é dialisável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

ARMAZENAGEM

Armazenar os comprimidos revestidos de 10 mg, comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg e os envelopes com grânulos orais de 4 mg em temperatura ambiente entre 15-30°C, protegidos da umidade e luz.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0029.0005

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Número do lote, data de fabricação e data de validade: veja cartucho.

SINGULAIR® Baby grânulos orais de 4 mg:

Produzido por:

Merck & Co., Inc.

Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA

Embalado por:

Merck & Co. Inc.

4633 Merck Road

Wilson, NC 27893, USA

SINGULAIR® 4 mg, 5 mg e 10 mg:

Produzido por:

Merck Sharp & Dohme - Shotton Lane, Cramlington

Northumberland NE23 3JU – United Kingdom

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0003-04 – Indústria Brasileira

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

Número do lote, data de fabricação e data de validade: veja cartucho.

WPC 022008

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA