

**Singulair®
Singulair® Baby
(montelucaste de sódio), MSD**

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

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

COMPOSIÇÃO

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 grânulos orais de 4 mg 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, aspartame e estearato de magnésio.

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

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby é um medicamento para o tratamento da asma que age como antagonista do receptor de leucotrienos. Os leucotrienos são substâncias produzidas por células sanguíneas que causam estreitamento, inchaço das vias aéreas e também causam os sintomas alérgicos. Com o bloqueio da ação dos leucotrienos, os sintomas alérgicos e da asma melhoram e as crises de asma são prevenidas. Mantenha os comprimidos de 10 mg, os comprimidos mastigáveis de 4 e 5 mg e os sachês de grânulos orais de 4 mg em temperatura entre 15-30°C, protegidos da luz e umidade. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. O prazo deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido; além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

É importante que você ou sua criança continuem tomando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby diariamente, conforme prescrito pelo médico, mesmo quando você ou sua criança não apresentarem sintomas ou mesmo durante uma crise de asma.

Se os sintomas da asma piorarem, você deve contatar seu médico imediatamente.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As mais comuns relatadas nos estudos foram dor abdominal, dor de cabeça, sede, diarreia, hiperatividade, asma, pele escamosa ou prurido e erupção cutânea. Estas reações geralmente são leves e ocorreram tanto em pacientes tratados com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby quanto em pacientes tratados com placebo (comprimido que não contém medicação).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

De maneira geral, SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não interfere com outros medicamentos que você ou sua criança estejam tomando. Entretanto, é importante que você informe seu médico sobre todos os medicamentos que você ou sua criança estejam tomando ou que pretendam tomar, incluindo aqueles sem prescrição médica.

Fenilcetonúricos: os comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg contêm aspartame, que é uma fonte de fenilalanina (os comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg contêm, respectivamente, 0,674 mg e 0,842 mg de fenilalanina).

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby é contra-indicado para casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não é indicado para o tratamento das crises agudas de asma. Se ocorrer uma crise, você ou sua criança devem seguir as instruções dadas pelo seu médico para esta situação.

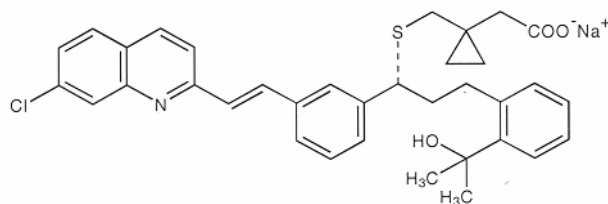
INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

O montelucaste de sódio, princípio ativo de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby, é um antagonista do receptor de leucotrienos seletivo e ativo por via oral que inibe o receptor de leucotrienos cisteínicos CysLT₁.

A fórmula química do montelucaste de sódio é: sal monossódico do ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil) etenil] fenil]-3-[2-(1-hidróxi-1-metiletil) fenil] propil]tio]metil]ciclopropanoacético.

A fórmula empírica é C₃₅H₃₅CINNaO₃S, e seu peso molecular é de 608,18. Sua fórmula estrutural é apresentada a seguir:



O montelucaste de sódio é um pó branco a quase branco, higroscópico, opticamente ativo, livremente solúvel em etanol, metanol e água e praticamente insolúvel em acetonitrila.

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 de leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 (CysLT_1) encontra-se nas vias aéreas de humanos (incluindo as células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (incluindo 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 provocação intranasal com os CysLTs tem mostrado aumentar a resistência da via nasal e os sintomas da 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 prostanóides, 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.

Farmacocinética

Absorção

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

A $C_{\text{máx}}$ 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 crônica.

A $C_{\text{máx}}$ 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·h/mL com ou sem papinha de maçã, respectivamente, e 1191,8 vs. 1148,5 ng·h/mL com ou sem uma refeição-padrão, respectivamente).

Estudos clínicos demonstraram o perfil de segurança e a eficácia dos comprimidos mastigáveis de 4 mg e 5 mg e dos comprimidos revestidos de 10 mg, independentemente do horário de ingestão de alimentos. Estudos clínicos também demonstraram o perfil de segurança de SINGULAIR® Baby quando os grânulos orais de 4 mg foram administrados, 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 montelucaste 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 montelucaste é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelucaste, em estado de equilíbrio, são indetectáveis em adultos e em pacientes pediátricos.

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

Eliminação

A depuração plasmática do montelucaste é de aproximadamente 45 mL/min em adultos saudáveis. Após uma dose oral de montelucaste 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 montelucaste, isso indica que o montelucaste e seus metabólitos são excretados quase que exclusivamente pela bile.

Em diversos estudos, a meia-vida plasmática média do montelucaste foi de 2,7 a 5,5 horas em jovens saudáveis. A farmacocinética do montelucaste 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 montelucaste uma vez ao dia, houve pequeno acúmulo do medicamento inalterado no plasma (aproximadamente 14%).

Características Relacionadas aos Pacientes

Sexo

A farmacocinética do montelucaste é similar nos sexos masculino e feminino.

Idosos

O perfil farmacocinético e a biodisponibilidade oral de uma dose única de 10 mg de montelucaste são similares em jovens e idosos. A meia-vida plasmática do montelucaste é ligeiramente mais prolongada em idosos. Não é necessário ajuste posológico para idosos.

Raça

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

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de redução do metabolismo de montelucaste, que resultou em um aumento de aproximadamente 41% da área média sob a curva de concentração plasmática (AUC) 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 (Escore 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.

Adolescentes e Pacientes Pediátricos

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

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.

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 e 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, hiperemia ocular.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

PRECAUÇÕES

A eficácia oral de SINGULAIR®/SINGULAIR Baby® para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, os comprimidos de SINGULAIR® e os grânulos orais de

SINGULAIR[®] Baby[®] não devem ser usados para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter disponível medicamento de resgate adequado.

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 tratamento 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, piora dos 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, cautela e monitoramento clínico são recomendados quando a redução de corticosteróide é considerada em pacientes que recebem SINGULAIR[®].

Gravidez

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

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.

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 que 6 meses de idade não foram estudados.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de SINGULAIR[®].

Carcinogênese

Não foram observadas evidências de carcinogenicidade após a administração de doses orais até 200 mg/kg/dia em ratos, com duração de 106 semanas, ou doses orais até 100 mg/kg/dia com duração de 92 semanas em camundongos. Estas doses equivalem a 1.000 vezes e 500 vezes a dose recomendada para adultos humanos.⁺

Mutagênese

Demonstrou-se que o montelucaste não apresentou evidências de atividade genotóxica ou mutagênica nos seguintes ensaios: ensaio *in vitro* de mutagênese microbiana; ensaio de mutagênese em células de mamíferos V-79, com ou sem ativação metabólica; ensaio *in vitro* de eluição alcalina em hepatócitos de ratos, ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinesa, com ou sem ativação enzimática; e no ensaio de aberração cromossômica em medula óssea de camundongos machos ou fêmeas.

Reprodução

A fertilidade e capacidade de reprodução não foram afetadas em estudos com ratos após a administração de doses orais de até 800 mg/kg/dia em ratos ou após a administração de doses orais de até 100 mg/kg/dia em ratas. Estas doses dão margem de, respectivamente, 4.000 vezes a 500 vezes a dose recomendada para um adulto humano.⁺

Desenvolvimento

Nos estudos de toxicidade, não houve efeitos adversos relatados com doses de até 400 mg/kg/dia em ratos e com doses de até 100 mg/kg/dia em coelhos. Ocorreu exposição fetal ao montelucaste de sódio em ratos e coelhos e concentrações significantes de medicação foram observadas no leite de ratas lactantes.

⁺ Com base em um paciente adulto com peso de 50 kg.

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® foi usado em estudos clínicos concomitantemente à 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®.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com asma

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

Cumulativamente, nos estudos clínicos, foram tratados com SINGULAIR® 544 pacientes 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

O perfil de segurança de SINGULAIR® também foi avaliado em aproximadamente 320 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 relatada como relacionada à medicação em > 1% dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foi cefaléia. A incidência de cefaléia não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, 143 pacientes de 6 a 14 anos de idade foram tratados com SINGULAIR® durante 3 meses, no mínimo, e 44, durante 6 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou significativamente com o tratamento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma

SINGULAIR® 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 relatada como relacionada à medicação em > 1% dos pacientes tratados com SINGULAIR® e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com 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® 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 relatadas como relacionadas à medicação em > 1% dos pacientes tratados com SINGULAIR® Baby e a uma incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foram: diarreia, hipercinesia, asma, dermatite eczematosa e erupção cutânea. A incidência destas experiências adversas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica

Em estudos clínicos, SINGULAIR® foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. SINGULAIR® administrado uma vez ao dia pela manhã ou à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança similar ao do placebo. Em um estudo clínico controlado com placebo não foram relatadas experiências adversas como relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com SINGULAIR® e a uma incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo. Em um estudo clínico, controlado com placebo, com 4 semanas de duração, o perfil de segurança foi consistente com o observado em estudos com 2 semanas de duração. Em todos os estudos, 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® foi avaliado em 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. SINGULAIR® administrado uma vez ao dia à noite foi geralmente bem tolerado, com o perfil de segurança similar ao do placebo. Neste estudo, não foram relatadas experiências adversas como 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

Foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais após a comercialização: reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, prurido, urticária e, muito raramente, infiltração eosinofílica hepática); anormalidades no padrão de sonhos e alucinações, sonolência, irritabilidade, agitação, insônia e muito raramente convulsão; náuseas, vômitos,

dispepsia, diarreia; mialgia, incluindo câibras; aumento da propensão ao sangramento, hematoma; e edema.

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 individualizado para atender às necessidades do paciente.

Pacientes com asma e/ou rinite alérgica devem administrar apenas um comprimido diariamente à noite.

Adultos e adolescentes 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 ou misturados com uma colher cheia de alimentação leve (por exemplo, papinha de maçã) à temperatura ambiente ou fria. A embalagem deve ser mantida fechada até o momento do uso. Depois de aberta, toda dose de SINGULAIR® Baby deve ser administrada imediatamente (no período de 15 minutos). Se misturado com algum alimento, SINGULAIR® Baby não deve ser armazenado para uso posterior. Os grânulos orais de SINGULAIR® Baby não foram desenvolvidos para serem dissolvidos em líquidos. Entretanto, líquidos podem ser administrados subsequente à administração.

Recomendações gerais

O efeito terapêutico de SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby sobre os parâmetros de controle da asma ocorre em 1 dia. SINGULAIR® comprimidos, comprimidos mastigáveis e SINGULAIR® Baby grânulos orais podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar utilizando SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby quando a asma estiver controlada, bem como durante os períodos de exacerbação da asma.

Não é necessário ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve a moderada; também não são necessários ajustes posológicos em função do sexo dos pacientes.

Terapia com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby e outros tratamentos para asma

SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser adicionado ao tratamento preexistente para a asma.

Redução em casos de terapia concomitante:

- *Com broncodilatadores:* SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby pode ser adicionado ao esquema terapêutico de pacientes que não estão adequadamente controlados somente com broncodilatadores. Quando for obtida resposta clínica (geralmente após a primeira dose), a terapia com broncodilatadores pode ser reduzida, conforme tolerado pelo paciente.
- *Com corticosteróides inalatórios:* o tratamento com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby proporciona benefícios clínicos adicionais a pacientes tratados com corticosteróides inalatórios. As doses de corticosteróides podem ser reduzidas de acordo com a tolerabilidade do paciente, porém gradualmente e sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteróides inalatórios pode ser gradualmente abolida. SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios.

SUPERDOSAGEM

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdosagem com SINGULAIR®/SINGULAIR® Baby. Em estudos de asma crônica, SINGULAIR® 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 superdosagem aguda em crianças após a comercialização e nos estudos clínicos nos quais foram utilizados até 150 mg/dia de SINGULAIR®, no mínimo. Os achados clínicos e laboratoriais foram consistentes com o perfil de segurança em pacientes adultos e em adolescentes. Na maioria dos casos de superdosagem, não houve experiências adversas relatadas. As experiências adversas mais freqüentemente observadas foram sede, sonolência, midríase, hipercinesia e dor abdominal.

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

PACIENTES IDOSOS

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de SINGULAIR®.

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0005

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

Produzido por:

SINGULAIR® Baby grânulos orais de 4 mg:

Merck & Co., Inc., Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, EUA

SINGULAIR® 4 mg, 5 mg e 10 mg:

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.
WPC 062002

MSD *On Line* 0800-0122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br