achē

montelucaste de sódio

Medicamento genérico
Lei nº 9.787, de 1999

Comprimidos Revestidos

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Embalagem com 10 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de montelucaste de sódio 10 mg contém:
montelucaste de sódio .....10,4 mg
(equivalente a 10 mg de ácido livre)
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hiprolose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo e corante óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento
O montelucaste de sódio é um medicamento para o tratamento da asma e rinite alérgica, 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, da asma e da rinite alérgica melhoram e as crises são prevenidas.

Cuidados de conservação
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Interrupção do tratamento
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. É importante que você continue tomando montelucaste de sódio diariamente, conforme prescrito pelo médico, mesmo quando você não apresentar sintomas ou mesmo durante uma crise de asma.

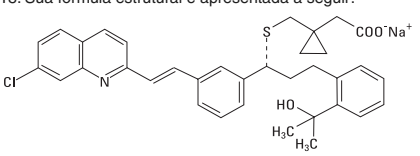
Esquecimento na administração do comprimido
Caso haja esquecimento de administração de uma das doses preconizadas, tome-a assim que se lembrar. Se já está muito próximo do horário de tomada da próxima dose, aguarde até o horário de uso habitual, tome-a normalmente, e despreze a dose esquecida.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Reações adversas
Se os sintomas da asma e/ou da rinite alérgica 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 montelucaste de sódio quanto em pacientes tratados com placebo (comprimido que não contém medicação).
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias
De maneira geral, o montelucaste de sódio não interfere com outros medicamentos que você esteja tomando. Entretanto, é importante que você informe seu médico sobre todos os medicamentos que você esteja tomando ou que pretenda tomar, incluindo aqueles sem prescrição médica.

Contraindicações e precauções
Este medicamento é contraindicado para casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
O montelucaste de sódio não é indicado para o tratamento das crises agudas de asma. Se ocorrer uma crise, você deve seguir as instruções dadas pelo seu médico para esta situação.
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.
Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
CARACTERÍSTICAS
O montelucaste de sódio, princípio ativo deste medicamento, é um antagonista do receptor de leucotrienos seletivo e ativo por via oral que inibe o receptor de leucotrienos cisteínicos $CysLT_1$.
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-hidroxi-1-metiletil) fenil] propil] tio]metil] ciclopropanoacético.
A fórmula empírica é $C_{35}H_{35}ClNNaO_3S$, 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.

Propriedades farmacológicas
Mecanismo de ação: os leucotrienos cisteínicos (LTC_4, LTD_4, LTE_4) são potentes eicosanoides 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 mieloides). 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 prostanoides, 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.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: o montelucaste é rápida e quase completamente absorvido após a administração oral. A concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) dos comprimidos revestidos de 10 mg é atingida 3 horas ($T_{máx}$) após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 64%. A biodisponibilidade oral e a $C_{máx}$ não são influenciadas por uma refeição padrão.
Estudos clínicos demonstraram o perfil de segurança e a eficácia dos comprimidos revestidos de 10 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 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.
Estudos *in vitro* em microssomos 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 microssomos 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.
Excreção: 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 metabolitos 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: 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.

INDICAÇÕES
O montelucaste de sódio é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em adultos, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos, da broncoconstrição induzida pelo exercício e o tratamento de pacientes com asma sensíveis a aspirina.
O montelucaste de sódio é efetivo isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. O montelucaste de sódio pode ser utilizado concomitantemente a corticosteroides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma e para reduzir a dose do corticosteroide inalatório e manter a estabilidade clínica.
O montelucaste de sódio é indicado para o alivio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em adultos, incluindo congestão nasal, rinorreia, prurido nasal, espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento, hiperemia ocular.

CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

PH 4920 - SAP 4429900(A) BU04 07/12

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS
A eficácia oral de montelucaste de sódio para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, os comprimidos de montelucaste de sódio 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 corticosteroide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, o montelucaste de sódio não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios ou orais.
A redução da dose do corticosteroide 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 corticosteroide é considerada em pacientes que recebem montelucaste de sódio.

Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).

Uso em Idosos
Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia do montelucaste de sódio.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Gravidez: o montelucaste de sódio não foi estudado em gestantes. Portanto, deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.
Nutrizes: não se sabe se o montelucaste de sódio é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando o montelucaste de sódio for administrado a nutrizes.

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
O montelucaste de sódio 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, o montelucaste de sódio 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 anti-inflamatórios não esteroides, 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 o montelucaste de sódio.

REAÇÕES ADVERSAS
O montelucaste de sódio 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 o montelucaste de sódio foi comparável à do placebo.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com asma
O montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foram dor abdominal e cefaleia. A incidência destes eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.
Cumulativamente, nos estudos clínicos, foram tratados com montelucaste de sódio 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.
Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica
Em estudos clínicos, o montelucaste de sódio foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. O montelucaste de sódio 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 ≥ 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio 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 a do placebo.

Experiências adversas relatadas após a comercialização de montelucaste
Foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais após a comercialização de montelucaste: 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
O montelucaste de sódio 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.

Recomendações gerais
O efeito terapêutico do montelucaste de sódio sobre os parâmetros de controle da asma ocorre em 1 dia. Os comprimidos revestidos de montelucaste de sódio podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar utilizando montelucaste de sódio quando a asma estiver controlada, bem como durante os períodos de exacerbação da asma.
Não é necessário ajuste posológico para 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 montelucaste de sódio e outros tratamentos para asma
O montelucaste de sódio pode ser adicionado ao tratamento pré-existente para a asma.

Redução em casos de terapia concomitante
Com broncodilatadores: o montelucaste de sódio 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 corticosteroides inalatórios: o tratamento com montelucaste de sódio proporciona benefícios clínicos adicionais a pacientes tratados com corticosteroides inalatórios. As doses de corticosteroides podem ser reduzidas de acordo com a tolerabilidade do paciente, porém gradualmente e sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteroides inalatórios pode ser gradualmente abolida. O montelucaste de sódio não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios.

SUPERDOSAGEM
Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdosagem com o montelucaste de sódio. Em estudos de asma crônica, o montelucaste de sódio 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.
Na maioria dos casos de superdosagem, não houve experiências adversas relatadas. As experiências adversas mais frequentemente 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 do montelucaste de sódio.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0573.0406

Farmacêutica Responsável:
Gabriela Mallmann
CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, km 222,2
Guarulhos - SP
CNPJ 60.659.463/0001-91
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 4920 - SAP 4429900(A) BU04 07/12