

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Montelucaste Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém montelucaste sódico, equivalente a 10 mg de montelucaste.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose - 89,31 mg por comprimido (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Sódio - 0,919 mg por comprimido (sob a forma de montelucaste sódico e croscarmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos cor-de-rosa, circulares e convexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Montelucaste Farmoz está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante nos doentes com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteroides inalados e nos quais os agonistas beta de atuação rápida "usados quando necessário" proporcionam o controlo clínico inadequado da asma. Nos doentes asmáticos, para os quais Montelucaste Farmoz se encontra indicado na asma, Montelucaste Farmoz também pode proporcionar alívio sintomático da rinite alérgica sazonal.

Montelucaste Farmoz está também indicado na profilaxia da asma em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 15 anos, asmáticos, ou com asma e rinite alérgica sazonal concomitantes, a dose recomendada é de um comprimido de 10 mg, tomado diariamente à noite.

##### Recomendações gerais

O efeito terapêutico de Montelucaste Farmoz nos parâmetros de controlo da asma ocorre nas 24 horas após a administração. Montelucaste Farmoz pode ser tomado com ou sem alimentos. Os doentes devem ser advertidos para continuarem a tomar Montelucaste Farmoz mesmo que a asma esteja controlada, assim como nos

períodos de agravamento. Montelukaste Farmoz não deve ser usado concomitantemente com outros produtos contendo a mesma substância ativa, o montelukaste.

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos ou em doentes com insuficiência renal ou compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados sobre doentes com compromisso hepático grave. A posologia é igual em doentes do sexo masculino e do sexo feminino.

Terapêutica com Montelukaste Farmoz relacionada com outros tratamentos da asma  
Montelukaste Farmoz pode ser acrescentado ao tratamento existente do doente.  
Corticosteroides inalados: O tratamento com Montelukaste Farmoz pode ser usado como terapêutica adjuvante em doentes, quando os corticosteroides inalados em conjunto com os agonistas beta de atuação rápida "usados quando necessário" proporcionam um controlo clínico inadequado. Montelukaste Farmoz não deve substituir de forma abrupta os corticosteroides inalados (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Não administre Montelukaste Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película a crianças com idade inferior a 15 anos. A segurança e eficácia de Montelukaste Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película em crianças com menos de 15 anos não foram estabelecidas.

#### Modo de administração

Via oral.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados de que nunca devem usar montelukaste administrado por via oral para tratar crises agudas de asma, e que devem manter disponíveis os habituais medicamentos de recurso apropriados. Se ocorrer uma crise aguda, deverá ser usado um agonista beta de atuação rápida. Os doentes devem contactar o médico o mais depressa possível, caso necessitem de mais inalações deste agonista beta do que as habituais.

O montelukaste não deve ser substituído de forma abrupta por corticosteroides inalados ou de administração oral.

Não existem dados demonstrativos de que os corticosteroides de administração oral possam ser reduzidos com o uso concomitante com montelukaste.

Em casos raros, doentes em tratamento com medicamentos antiasmáticos, incluindo o montelukaste, podem apresentar eosinofilia sistémica, por vezes com sinais clínicos de vasculite consistente com a síndrome de Churg-Strauss, uma situação que é normalmente tratada com corticosteroides sistémicos. Estes casos foram por vezes associados a redução ou interrupção da terapêutica com corticosteroides orais. Embora não esteja estabelecida uma relação causal com antagonismo dos recetores

dos leucotrienos, os médicos devem estar atentos para a ocorrência nos seus doentes de eosinofilia, erupção cutânea vasculítica, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas, e/ou neuropatia. Os doentes que desenvolverem estes sintomas devem ser reanalisados e os seus esquemas de tratamento avaliados.

O tratamento com montelucaste não altera a necessidade de doentes com asma por sensibilidade à aspirina evitarem tomar ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

#### Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O montelucaste pode ser administrado com outras terapêuticas habitualmente usadas na profilaxia e tratamento crónico da asma. Em estudos de interações medicamentosas, a dose clínica recomendada de montelucaste, não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética dos seguintes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, contraceptivos orais (etinilestradiol/noretisterona 35/1), terfenadina, digoxina e varfarina.

A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de montelucaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos sob administração concomitante de fenobarbital. Dado que o montelucaste é metabolizado pelo CYP 3A4, 2C8, e 2C9, dever-se-á ter precaução, particularmente nas crianças, quando montelucaste for administrado concomitantemente com indutores do CYP 3A4, 2C8, e 2C9, tais como fenitoína, fenobarbital e rifampicina.

Estudos in vitro demonstraram que o montelucaste é um potente inibidor do CYP 2C8. No entanto, resultados de um estudo clínico sobre interações medicamentosas com montelucaste e rosiglitazona (um substrato específico representativo dos medicamentos primariamente metabolizados pelo CYP 2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe o CYP 2C8 in vivo. Consequentemente, não se prevê que o montelucaste altere de forma acentuada o metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (por ex., paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida).

Estudos in vitro demonstraram que o montelucaste é um substrato do CYP 2C8, e numa extensão menos significativa, do 2C9 e 3A4. Num estudo clínico sobre interações medicamentosas com montelucaste e gemfibrozil (um inibidor do CYP 2C8 e 2C9), o gemfibrozil aumentou a exposição plasmática de montelucaste em 4,4 vezes. Não é necessário ajuste posológico de rotina para montelucaste quando administrado concomitantemente com gemfibrozil ou outros inibidores potentes do CYP 2C8, mas o médico deve estar atento relativamente ao potencial para um aumento de reações adversas.

Não se antevem, com base em resultados in vitro, interações medicamentosas clinicamente significativas com inibidores menos potentes do CYP 2C8 (ex.: trimetoprim). A administração concomitantemente de montelucaste e itraconazol, um forte inibidor do CYP 3A4), não originou um aumento significativo da exposição sistémica de montelucaste.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita à gravidez ou ao desenvolvimento embrionário/fetal.

Os dados limitados disponíveis nas bases de dados sobre gravidez não sugerem a existência de uma relação de causalidade entre Montelucaste e malformações (i.e., defeitos nos membros) que foram raramente notificados durante a experiência pós-comercialização a nível mundial.

Montelucaste Farmoz só pode ser utilizado durante a gravidez, se for considerado claramente necessário.

##### Amamentação

Estudos em ratos demonstraram que o montelucaste é excretado no leite (ver secção 5.3). Desconhece-se se o montelucaste/metabolitos são excretados no leite humano.

Montelucaste Farmoz só pode ser utilizado em mães a amamentar se for considerado claramente necessário.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Montelucaste Farmoz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foram notificados casos de sonolência ou tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

O montelucaste foi avaliado em estudos clínicos do modo a seguir descrito:

- comprimidos de 10 mg revestidos por película, em aproximadamente 4.000 doentes adultos e adolescentes asmáticos com idade igual ou superior a 15 anos
- comprimidos de 10 mg revestidos por película, em aproximadamente 400 doentes adultos e adolescentes asmáticos com rinite alérgica sazonal de idade igual ou superior a 15 anos
- comprimidos para mastigar de 5 mg, em aproximadamente 1.750 doentes pediátricos asmáticos dos 6 aos 14 anos de idade.

Foram frequentemente notificadas ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) em estudos clínicos as seguintes reações adversas relacionadas com o fármaco em doentes asmáticos tratados com montelucaste, e com uma incidência superior à dos doentes tratados com placebo:

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
| Classes de Sistemas de Órgãos | Doentes Adultos e Adolescentes com 15 ou mais anos de idade (dois estudos de 12 semanas; n=795) | Doentes Pediátricos com 6 a 14 anos de idade (um estudo de 8 semanas; n=201) (dois estudos de 56 semanas; n=615) |
| Doenças do sistema nervoso    | cefaleia  | cefaleia   |
| Doenças gastrointestinais     | dor abdominal   |  |

O perfil de segurança não se alterou com o tratamento prolongado, em estudos clínicos com duração até 2 anos para adultos, e até 12 meses para doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade, com um número limitado de doentes.

#### Lista tabelada das Reações Adversas

As reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização encontram-se listadas, de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e Reações Adversas específicas, na tabela seguinte. As categorias de frequência foram estimadas com base em ensaios clínicos relevantes.

| Classes de Sistemas de Órgãos                    | Reações Adversas  | Categorias de Frequência* |
|--|---|---------------------------|
| Infeções e infestações                           | infeções do trato respiratório superior†  | Muito frequentes          |
| Doenças do sangue e do sistema linfático         | aumento da tendência hemorrágica  | Raros                     |
| Doenças do sistema imunitário                    | reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia  | Pouco frequentes          |
|  | infiltração eosinofílica hepática   | Muito raros               |
| Perturbações do foro psiquiátrico                | sonhos anómalos incluindo pesadelos, insónia, sonambulismo, ansiedade, agitação incluindo comportamento agressivo ou hostilidade, depressão, hiperatividade psicomotora (incluindo irritabilidade, irrequietude, tremores§) | Pouco frequentes          |
|  | atenção alterada, memória diminuída   | Raros                     |
|  | alucinações, desorientação, ideação e comportamento suicidas (tendência para o suicídio)  | Muito raros               |
| Doenças do sistema nervoso                       | tonturas, sonolência parestesia/hipoestesia, convulsões   | Pouco frequentes          |
| Cardiopatias                                     | Palpitações   | Raros                     |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Epistaxe  | Pouco frequentes          |
|  | síndrome de Churg-Strauss (CSS) (ver secção 4.4)  | Muito raros               |
|  | eosinofilia pulmonar  | Muito raros               |

|  |  |                  |
|--|--|------------------|
| Doenças gastrointestinais  | diarreia ‡, náuseas ‡, vômitos ‡   | Frequentes       |
|  | xerostomia, dispepsia  | Pouco frequentes |
| Afeções hepatobiliares   | níveis aumentados das transaminases séricas (AST e ALT)                                    | Frequentes       |
|  | hepatite (incluindo hepatite colestática, hepatocelular e lesão hepática de padrão misto). | Muito raros      |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos   | erupção cutânea ‡  | Frequentes       |
|  | contusões, urticária, prurido  | Pouco frequentes |
|  | Angiedema  | Raros            |
|  | eritema nodoso, eritema multiforme   | Muito raros      |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos  | artralgia, mialgia incluindo câibras musculares  | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração   | pirexia ‡  | Frequentes       |
|  | astenia/fadiga, mal-estar, edema   | Pouco frequentes |
| <p>*Categoria de Frequência: Definida para cada Reação Adversa pela incidência notificada na base de dados dos ensaios clínicos: Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>), Frequentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Raros (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>), Muito Raros (<math>&lt; 1/10.000</math>).</p> <p>†Esta experiência adversa, notificada como Muito Frequente em doentes que receberam montelucaste, também foi notificado como Muito Frequente em doentes que receberam placebo nos ensaios clínicos.</p> <p>‡ Esta experiência adversa, notificada como Frequente em doentes que receberam montelucaste, também foi notificado como Frequente em doentes que receberam placebo nos ensaios clínicos.</p> <p>§ Categoria de Frequência: Raros</p> |  |                  |

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em estudos na asma crônica, montelucaste foi administrado a doentes adultos em doses até 200 mg/dia, durante 22 semanas, e em estudos de curto prazo, até 900 mg/dia, por períodos aproximados de uma semana, sem experiências adversas de importância clínica.

Houve notificações de sobredosagem aguda na experiência pós-comercialização e nos estudos clínicos com montelucaste. Estas incluem notificações em adultos e crianças com uma dose de 1000 mg (aproximadamente 61 mg/kg numa criança de 42 meses). Os resultados clínicos e laboratoriais observados foram consistentes com o perfil de segurança em adultos e em doentes pediátricos. Não ocorreram experiências adversas na maioria das notificações de sobredosagem.

#### Sintomas de sobredosagem

As experiências adversas que ocorreram mais frequentemente foram consistentes com o perfil de segurança do montelucaste e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleias, vômitos e hiperatividade psicomotora.

#### Tratamento da sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem de montelucaste. Não se sabe se montelucaste é dialisável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.3.2 Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Anti-inflamatórios. Antagonistas dos leucotrienos.  
Código ATC: R03D C03

#### Mecanismo de ação

Os cisteínil-leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) são potentes agentes inflamatórios eicosanoides, libertados por várias células, incluindo os mastócitos e os eosinófilos. Estes importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se a recetores dos cisteínil-leucotrienos (Cys LT). O recetor CysLT tipo-1 (CysLT1) encontra-se nas vias respiratórias humanas (incluindo as células do músculo liso das vias respiratórias e os macrófagos das vias respiratórias) e noutras células pró-inflamatórias (incluindo os eosinófilos e algumas células estaminais mieloides). Os CysLTs têm sido correlacionados com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos, incluem broncoconstrição, secreção de muco, permeabilidade vascular e mobilização de eosinófilos. Na rinite alérgica, os CysLTs são libertados da mucosa nasal após exposição ao alérgeno durante as fases precoce e tardia das reações, e estão associados a sintomas de rinite alérgica. A estimulação intranasal com CysLTs demonstrou aumentar a resistência das vias respiratórias nasais e os sintomas de obstrução nasal.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O montelucaste é um composto ativo por via oral que se liga com alta afinidade e seletividade ao recetor Cys LT1. Nos estudos clínicos, doses tão baixas quanto 5 mg de montelucaste inibem a broncoconstrição induzida pelo LTD<sub>4</sub> inalado. A broncodilatação foi observada no prazo de 2 horas após a administração oral. O

efeito broncodilatador causado por um agonista beta foi aditivo ao causado pelo montelukaste. O tratamento com montelukaste inibiu as fases precoce e tardia da broncoconstrição devido a estimulação antigénica. O montelukaste diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico dos doentes adultos e pediátricos comparativamente com o placebo. Num estudo separado, o tratamento com montelukaste diminuiu significativamente o número de eosinófilos das vias respiratórias (conforme medições da expetoração) e no sangue periférico, enquanto se verificavam melhorias no controlo clínico da asma.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em estudos em adultos, montelukaste 10 mg uma vez por dia demonstrou melhorias significativas no VEMS matinal (10,4% vs 2,7% em relação aos valores basais), débito expiratório máximo instantâneo (DEMI) matinal (24,5 l/min vs 3,3 l/min em relação aos valores basais), e diminuição significativa no uso total de agonistas beta (-26,1% vs -4,6% em relação aos valores basais), quando comparado com o placebo. A melhoria dos sintomas asmáticos diurnos e noturnos por sintomas notificados pelo doente, foi significativa, quando comparada com o placebo.

Estudos em adultos demonstraram a capacidade aditiva de efeitos clínicos de montelukaste com os corticosteroides inalados (alteração percentual em relação aos valores basais para a beclometasona inalada e montelukaste vs beclometasona isolada, respetivamente para VEMS: 5,43% vs 1,04%; uso de agonistas beta: -8,70% vs 2,64%). Comparado com a beclometasona inalada (200 microgramas duas vezes por dia, com câmara expansora), montelukaste demonstrou uma resposta inicial mais rápida, embora durante as 12 semanas do estudo a beclometasona tivesse um efeito terapêutico global, em média, superior (alteração percentual em relação aos valores basais para o montelukaste vs a beclometasona, respetivamente para VEMS: 7,49% vs 13,3%; uso de agonistas beta: -28,28% vs -43,89%). Contudo, comparativamente com a beclometasona, uma elevada percentagem dos doentes tratados com montelukaste teve respostas clínicas semelhantes (por exemplo, 50% dos doentes tratados com beclometasona conseguiram uma melhoria de VEMS de aproximadamente 11% ou mais em relação ao valor basal, enquanto que cerca de 42% dos doentes tratados com montelukaste conseguiram a mesma resposta).

Foi realizado um estudo clínico para avaliar o montelukaste no tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal em doentes adultos e adolescentes asmáticos de idade igual ou superior a 15 anos com rinite alérgica sazonal concomitante. Neste estudo, a administração de comprimidos de 10 mg de montelukaste uma vez por dia, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação de Sintomas de Rinite Diários, em comparação com o placebo. A pontuação de Sintomas de Rinite Diários constitui a média entre a pontuação de Sintomas Nasais Diurnos (média de congestionamento nasal, rinorreia, espirros e prurido nasal) e a pontuação de Sintomas Noturnos (média das pontuações de congestionamento nasal ao despertar, dificuldade em adormecer e despertares noturnos). As avaliações globais da rinite alérgica por doentes e médicos foram significativamente melhoradas, em comparação com o placebo. A avaliação da eficácia na asma não constituiu um objetivo primário deste estudo.

Num estudo em doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade com a duração de oito semanas, montelukaste 5 mg tomado uma vez por dia, melhorou significativamente a função respiratória em comparação com o placebo (alterações



do VEMS em relação aos valores basais: 8,71% vs 4,16%; alterações do DEMI matinal em relação aos valores basais: 27,9 l/min vs 17,8 l/min), e promoveu uma diminuição no uso de agonistas beta "usados quando necessário" (-11,7% vs +8,2% em relação aos valores basais).

Num estudo em adultos com a duração de 12 semanas, foi demonstrada uma redução significativa da broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) (queda máxima do VEMS 22,33% para o montelucaste vs 32,40% para o placebo; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 44,22 minutos vs 60,64 minutos). Este efeito foi consistente ao longo do período de 12 semanas do estudo. A redução do BIE foi também demonstrada num estudo de curta duração em doentes pediátricos (queda máxima do VEMS 18,27% vs 26,11%; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 17,76 minutos vs 27,98 minutos). O efeito em ambos os estudos foi demonstrado no final do intervalo da dose diária.

Em doentes asmáticos sensíveis à aspirina, a fazer terapêutica concomitante com corticosteroides inalados e/ou orais, o tratamento com montelucaste, em comparação com o placebo, resultou numa melhoria do controlo da asma (alteração do VEMS 8,55% vs -1,74% em relação aos valores basais e diminuição do uso total de agonistas beta -27,78% vs 2,09% em relação aos valores basais).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O montelucaste é rapidamente absorvido após administração oral. Para o comprimido revestido por película de 10 mg, as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) são atingidas em 3 horas (T<sub>max</sub>) após administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é em média de 64%. A biodisponibilidade oral e a C<sub>max</sub> não são influenciadas por uma refeição comum. A segurança e eficácia foram demonstradas em estudos clínicos em que o comprimido revestido por película de 10 mg foi administrado independentemente do horário de refeições.

Para o comprimido para mastigar de 5 mg, a C<sub>max</sub> é atingida 2 horas após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é, em média, de 73% e desce para 63% com uma refeição comum.

### Distribuição

Mais de 99% do montelucaste liga-se às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição do montelucaste é de 8 a 11 litros, no estado estacionário. Estudos feitos em ratos com montelucaste radiomarcado, apontam para uma distribuição mínima além da barreira hemato-encefálica. Por outro lado, às 24 horas após a dose, as concentrações de material radiomarcado eram mínimas em todos os outros tecidos.

### Biotransformação

O montelucaste é extensamente metabolizado. Em estudos com doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas de metabolitos do montelucaste são indetetáveis na fase de estado estacionário, quer em adultos, quer em crianças.

O citocromo P450 2C8 é a maior enzima envolvida no metabolismo do montelucaste. Adicionalmente, o CYP 3A4 e o 2C9 podem ter uma menor contribuição, embora o itraconazol, um inibidor do CYP 3A4, tenha demonstrado não alterar as variáveis

farmacocinéticas de montelukaste em indivíduos saudáveis que receberam 10 mg de montelukaste, diariamente. Com base em resultados in vitro, obtidos com microssomas de fígado humano, conclui-se que concentrações plasmáticas terapêuticas de montelukaste não inibem os citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. A contribuição dos metabolitos para o efeito terapêutico do montelukaste é mínima.

#### Eliminação

A depuração plasmática do montelukaste é, em média, de 45 ml/min, em adultos saudáveis. Após uma dose de montelukaste radiomarcado, 86% da radioatividade é recuperada nas fezes recolhidas durante 5 dias e < 0,2% é recuperada na urina. Combinados com estimativas da biodisponibilidade oral, estes dados indicam que o montelukaste e os seus metabolitos são quase exclusivamente excretados por via biliar.

#### Características nos Doentes

Não são necessários ajustes posológicos para os idosos, ou para os doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal. Dado que o montelukaste e os seus metabolitos são eliminados pela via biliar, não se prevê que sejam necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal. Não há dados sobre a farmacocinética do montelukaste em doentes com insuficiência hepática grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh).

Foi observada uma diminuição na concentração plasmática de teofilina com doses elevadas de montelukaste (20 e 60 vezes a dose recomendada para adultos). Este efeito não foi observado com doses recomendadas de 10 mg uma vez por dia.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade animal, foram observadas no plasma ligeiras alterações de ALT, glicose, fósforo e triglicéridos, de natureza transitória. Os sinais de toxicidade animal foram: aumento de excreção de saliva, sintomas gastrointestinais, fezes moles e desequilíbrio iónico. Estes fenómenos ocorreram com doses > 17 vezes a exposição sistémica verificada com a dose clínica. Em macacos, os efeitos adversos apareceram com doses de 150 mg/kg/dia (> 232 vezes a exposição sistémica verificada com a dose clínica). Em estudos com animais, montelukaste não afetou a fertilidade nem a capacidade reprodutiva com uma exposição sistémica que excedeu 24 vezes a exposição sistémica clínica. Verificou-se uma ligeira redução no peso corporal das crias no estudo de fertilidade feminina efetuado em ratos fêmea com doses de 200 mg/kg/dia (>69 vezes a exposição sistémica clínica). Em estudos com coelhos, verificou-se uma maior incidência de ossificação incompleta, em comparação com os controlos dos outros animais, com uma dose sistémica >24 vezes a exposição sistémica clínica vista com doses clínicas. Não foram verificadas anomalias em ratos. Foi demonstrado que o montelukaste atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno de animais.

Não ocorreram mortes após uma administração oral única de montelukaste sódico em doses até 5.000 mg/kg em murganhos e ratos (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> em murganhos e ratos, respetivamente), que corresponde à dose máxima testada. Esta dose é equivalente a 25.000 vezes a dose diária recomendada no homem adulto (com base num peso de 50 kg do doente adulto).

Foi determinado que o montelucaste não é fototóxico em murganhos usando UVA, UVB ou espectro de luz visível com doses até 500 mg/kg/dia (aproximadamente > 200 vezes com base na exposição sistêmica).

Montelucaste não foi nem mutagénico nos testes in vitro e in vivo, nem tumorigénico em várias espécies de roedores.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina 101

Lactose mono-hidratada

Croscarmelose sódica

Hidroxipropilcelulose (E 463)

Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Hipromelose 2910 (6 cps)

Hidroxipropilcelulose (E 463)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC-Alumínio em embalagens de: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

|                                       |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM<br>20-04-2018<br>INFARMED |
|---------------------------------------|

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz-Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5318522 no INFARMED I.P. - 14 comprimidos, 10 mg, blister  
Registo nº 5318530 no INFARMED I.P. - 28 comprimidos, 10 mg, blister  
Registo nº 5318548 no INFARMED I.P. - 56 comprimidos, 10 mg, blister

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de julho de 2010  
Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 23 de junho de 2017.

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO