Piemonte®
(montelucaste de sódio)

Bula para profissional da saúde

Comprimido mastigável
4 mg e 5 mg

Comprimido revestido
10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Piemonte®
montelucaste de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES:
Comprimido mastigável 4 mg ou 5 mg : embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.
Comprimido revestido 10 mg: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.

4 mg - USO PEDIÁTRICO DE 2 A 5 ANOS DE IDADE.

5 mg - USO PEDIÁTRICO DE 6 A 14 ANOS DE IDADE.

10 mg - USO ADULTO ACIMA DE 15 ANOS.

Uso oral

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido mastigável de 4 mg contém:
montelucaste de sódio ..... 4,2 mg*
excipientes q.s.p ..... 1 comprimido
Excipientes: hidroxipropilcelulose, aspartame, croscarmelose sódica, óxido de ferro vermelho, aroma de cereja, manitol, estearato de magnésio.
* Cada 4,2 mg de montelucaste de sódio equivalem a 4,0 mg montelucaste ácido livre.

Cada comprimido mastigável de 5 mg contém:
montelucaste de sódio ..... 5,2 mg**
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: hidroxipropilcelulose, aspartame, croscarmelose sódica, óxido de ferro vermelho, aroma de cereja, manitol, estearato de magnésio.
** Cada 5,2 mg de montelucaste de sódio equivalem a 5,0 mg montelucaste ácido livre.

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
montelucaste de sódio ..... 10,4 mg***
excipientes q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose, hiprolose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.
*** Cada 10,4 mg de montelucaste de sódio equivalem a 10 mg de montelucaste ácido livre.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Piemonte® (montelucaste de sódio) é indicado em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 2 anos de idade) para a profilaxia e o tratamento crônico da asma, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos, para a prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício e para o tratamento de pacientes com asma sensíveis à ácido acetilsalicílico.

Piemonte® (montelucaste de sódio) é eficaz isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. Piemonte® (montelucaste de sódio) pode ser utilizado concomitantemente a corticosteroides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma ou para reduzir a dose do corticosteroide inalatório e manter a estabilidade clínica.
Piemonte® (montelucaste de sódio) é indicado em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 2 anos de idade) para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica, incluindo congestão nasal, rinorreia, prurido nasal, espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento, prurido, hiperemia e edema oculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos – Asma
ADULTOS (IDADE A PARTIR DE 15 ANOS)
A eficácia de montelucaste de sódio no tratamento crônico da asma em adultos, com idade superior a 15 anos, foi demonstrada em dois estudos duplos-cegos, controlados com placebo, com desenhos semelhantes, duração de 12 semanas e que incluíram 1.325 pacientes (795 foram tratados com montelucaste de sódio e 530 receberam placebo)[1,2].
Os pacientes eram sintomáticos e utilizavam aproximadamente 5 *puffs* de β-agonistas por dia, conforme necessário. No período basal, a média preestabelecida para o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) foi de 66% (variação 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 desfechos foram avaliados em cada estudo e em uma análise combinada de acordo com um plano pré-especificado de análise dos dados. A seguir serão mostrados os resultados clínicos observados:

Sintomas de asma e parâmetros relativos à asma: a dose diária de 10 mg de montelucaste de sódio, 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, montelucaste de sódio reduziu os despertares noturnos em 34% a partir do período basal, significativamente mais que a redução de 14% ocorrida no grupo placebo (análise combinada).
O montelucaste de sódio, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros avaliados relativos à asma. Em uma análise combinada, montelucaste de sódio, comparado com placebo, diminuiu as crises de asma em 37%, o uso de corticosteroides 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 montelucaste de sódio em comparação ao placebo em cada estudo e na análise combinada.

Função respiratória: comparado ao placebo, montelucaste de sódio de sódio demonstrou significativa melhora nos parâmetros da função respiratória (VEF_1 e TPFE, taxa do pico do fluxo expiratório) em cada estudo e na análise combinada.

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

	montelucaste de sódio 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, montelucaste de sódio diminuiu significativamente a necessidade do uso de β-agonista em 26,1% a partir do período basal em comparação com 4,6% no grupo 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 montelucaste de sódio, 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 se manteve durante a administração contínua uma vez ao dia, em estudos de extensão de até um ano[3]. A descontinuação de montelucaste de sódio em pacientes com asma após 12 semanas de uso contínuo, não causou efeito rebote em relação ao agravamento da asma[1,2] (veja também efeitos da broncoconstrição induzida por exercícios físicos).

Efeitos relativos aos corticosteroides inalatórios: em um dos dois estudos duplos-cegos com 12 semanas de duração que incluíram adultos (multinacional), montelucaste de sódio foi comparado com beclometasona inalatória (200 µg duas vezes ao dia, com uso de espaçador).

O montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio atingiu respostas clínicas similares em comparação à beclometasona inalatória[2].

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 A 14 ANOS DE IDADE

A eficácia de montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio e 135 receberam placebo) que usavam β-agonistas conforme necessário. A porcentagem média prevista para VEF_1 foi 72% no período basal (variação aproximada 45 a 90%) e aproximadamente 36% dos pacientes usavam corticosteroides inalatórios[4].

Em comparação ao placebo, a dose diária de montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio em comparação ao placebo.

Em comparação ao placebo, houve melhora significativa do VEF_1 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 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[5].

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 significativamente menor em pacientes tratados com budesonida inalatória (200 mcg duas vezes ao dia) por 3 semanas quando comparada ao placebo[6]. 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[7].

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 2 ANOS A 5 ANOS DE IDADE

A eficácia de montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio e 228 receberam placebo). O montelucaste de sódio melhorou significativamente vários desfechos de eficácia e melhorou os parâmetros de controle da asma[8].

O montelucaste de sódio foi significativamente melhor em comparação ao placebo nos seguintes desfechos 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, dificuldade para respirar e atividade das crianças), uso de beta-agonista, resgate com corticosteroides, dias sem asma e sintomas de asma durante a noite ($p < 0,05$). Além disso, houve tendência favorável do efeito do tratamento para o desfecho 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 montelucaste de sódio 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 ($p = 0,034$).

Efeitos em pacientes que utilizam concomitantemente corticosteroides inalatórios

Diferentes estudos com adultos demonstraram a propriedade aditiva de montelucaste de sódio no efeito clínico de corticosteroides inalatórios, permitindo a diminuição gradual dos esteroides quando usados concomitantemente.

Três grandes estudos com montelucaste de sódio demonstraram benefícios adicionais a pacientes que tomavam corticosteroides. Um estudo randômico, controlado com placebo, de grupos paralelos ($n = 226$), em pacientes com asma controlada que recebiam dose inicial de corticosteroides inalatórios de aproximadamente 1.600 mcg por dia reduziu o uso desses corticosteroides em aproximadamente 37% durante o período de *run in* com placebo. O montelucaste de sódio propiciou também redução adicional de 47% na dose de corticosteroides inalatórios em comparação com 30% para o placebo ao longo do período de 12 semanas com tratamento ativo ($p \leq 0,050$)[10].

Em outro estudo randômico, controlado com placebo e de grupos paralelos (n = 642) que incluiu uma população similar de pacientes que recebiam corticosteroides inalatórios (400 mcg/dia de beclometasona) – mas cuja asma não estava controlada, montelucaste de sódio 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 corticosteroides inalatórios é mais bem tolerada do que a interrupção abrupta destes, sendo, portanto, preferida[11].
Em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico, sendo que quase todos recebiam corticosteroides inalatórios e/ou orais concomitantemente, incluídos em um estudo randômico, de grupos paralelos e com duração de 4 semanas (n = 80), foi demonstrado que montelucaste de sódio, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros de controle da asma[12].

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, montelucaste de sódio 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 VEF_1 ao longo de 60 minutos após o exercício físico (conforme avaliado pela área sob a curva da queda percentual no VEF_1 versus tempo após o exercício físico, ASC);
- a porcentagem de queda máxima no VEF_1 após o exercício físico;
- o tempo até recuperação de 5% do VEF_1 pré-exercício.

Esse efeito persistiu durante todo o período de tratamento de 12 semanas, indicando que não ocorreu tolerância[13]. Em um estudo cruzado separado, a proteção foi observada após duas doses administradas uma vez ao dia[14].
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)[15].

Efeitos na inflamação causada pela asma
Vários estudos têm mostrado que montelucaste de sódio inibe os parâmetros da inflamação causada pela asma. Em um estudo cruzado controlado com placebo (n = 12), montelucaste de sódio inibiu a broncoconstrição de fase imediata e tardia estimulada por antígeno em 75 e 57%, respectivamente[16].
Considerando que a infiltração de células inflamatórias (eosinófilos) é uma importante característica da asma, o efeito de montelucaste de sódio nos eosinófilos da circulação periférica e vias áreas foi estudado. Na fase IIb/III dos estudos clínicos em adultos, montelucaste de sódio diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em aproximadamente 15% desde o período basal, em comparação com o placebo[1, 2, 13, 17 ,18, 19].
Em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade, montelucaste de sódio também diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em 13% ao longo de 8 semanas de tratamento, em comparação com o placebo[4].
Em um estudo clínico randômico, de grupos paralelos, com 4 semanas de duração e que incluiu adultos (n = 40), montelucaste de sódio 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 desfechos clínicos da asma melhoraram com o tratamento com montelucaste de sódio[19].

Estudos clínicos – rinite alérgica
A eficácia de montelucaste de sódio para o tratamento da rinite alérgica sazonal foi avaliada em estudos com desenho semelhante, randômicos, duplos-cegos, controlados com placebo e com duração de 2 semanas que incluíram 4.924 pacientes (1.751 pacientes tratados com montelucaste de sódio). 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[20, 21, 22, 23, 24, 25].
Em uma análise combinada de três estudos pivotais, a administração à noite de montelucaste de sódio em comprimidos de 10 mg uma vez ao dia a 1.189 pacientes, resultou em melhora estatisticamente significativa do desfecho primário, escore de sintomas nasais diurnos e componentes individuais (congestão nasal, rinorreia, 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 edema 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[23, 24, 25].
Em um estudo separado de 4 semanas, no qual montelucaste de sódio 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[26].
Em pacientes com rinite alérgica sazonal e idade ≥ 15 anos que receberam montelucaste de sódio, 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 montelucaste de sódio para o tratamento da rinite alérgica perene foi avaliada ainda em dois estudos semelhantes, randômicos, duplos-cegos, controlados com placebo, com duração de 6 semanas e que incluíram 3.235 pacientes (1.632 pacientes tratados com montelucaste de sódio).
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, pelos de animais e esporos de fungos) e sintomas ativos de rinite alérgica perene no início do estudo[27, 28].
Em um estudo, montelucaste de sódio em comprimidos de 10 mg foi administrado uma vez ao dia a 1.000 pacientes, o que resultou em melhora estatisticamente significativa do desfecho primário, escore de sintomas nasais diurnos e seus componentes individuais (congestão nasal, rinorreia e espirros), em comparação com o placebo. O montelucaste de sódio também demonstrou melhora da rinite alérgica perceptível ao paciente, conforme avaliado pelos desfechos 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[28].
A eficácia de montelucaste de sódio 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.

Referências bibliográficas:
1 Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: A multicenter, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 1998;158:1213-1220.
2 Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss Tf. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med 1999 Mar 16;130(6):487-495.
3 Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. Clinical & Experimental Allergy 2001;31:845-54.
4 Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. JAMA 1998;279:1181-1186.
5 Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. Clinical & Experimental Allergy 2001;31:845-54.
6 Pedersen S, Agertoft L, Williams-Herman D, Kuznetsova O, Reiss TF, Knorr B, Dass S B and Wolthers OD. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children. Pediatr Pulmonol 2007;42(9):838-43.
7 Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, Dass SB and Knorr BA for the Pediatric Montelukast Linear Growth Study Group. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56week randomized double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96(6): 800-807.
8 Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL.Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001;108: e48 (1-10).
9 Migoya E, Kearns GL, Hartford A, Zhao J, van Adelsberg J, Tozzi CA, Knorr B and Deutsch P. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. J Clin Pharmacol 2004;44(5): 487-494.
10 Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, Capizzi T, Kundu S, Godard P. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. BMJ 1999;19:87-90.
11 Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, Zhang J, Reiss Tf. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(6):1862-1868.
12 Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002 Jan 1;165(1):9-14.
13 Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med 1998;339:147-152.
14 Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, reiss TF. Dose-related protection of exercise broncoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. Clin Pharmacol Ther 1997;62:556-561.
15 Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. J Pediatr 1998;133:424-428.

16 Diamant Z, Grootendorst DC, Veselic-Charvat M, et al. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. Clin Exp Allergy 1999;29:42-51.
17 Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, Reiss TF. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. J Allergy Clin Immunol 1998;102:50-56.
18 Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, Reiss TF. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Eur Respir J 1998;11:1232-1239.
19 Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendele L, Wei LX, Efthimiadis AE, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. Eur Respir J 1999;14:12-8.
20 Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, Wolfe JD, Reiss TF. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105(5):917-922.
21 Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. J Asthma 2009;46:878-883.
22 Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF and Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial performed in the fall. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(6):592-600.
23 Philip G, Malmstrom K, Hampel FC Jr, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, Malice M P and Reiss T F for the Montelukast Spring Rhinitis Study Group. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. Clin Exp Allergy 2002;32(7): 1020-1028.
24 Chervinsky P, Philip G, Malice M-P, Bardelas J, Nayak A, Marchal J-L, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:367-73.
25 van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, Reiss TF; Montelukast Spring Rhinitis Investigator Group. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:214-222.
26 van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff A J, Meltzer E O, Ratner P H, Menten J and Reiss T F for the Montelukast Fall Rhinitis Study Group. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. Allergy 2003;58(12):1268-1276.
27 Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, Tozzi CA, Dass SB, Reiss TF. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007 May-Jun;28(3):296-304.
28 Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, Gilles L, Garrett G C, Dass S B, Knorr B A and Reiss T F. Randomized, doubleblind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(6): 551-557.

3. CARACTERÍSTICAS 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 dos leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 ($CysLT_1$) encontra-se nas vias aéreas de humanos (inclusive, células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (inclusive, 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 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 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.

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.
A $C_{máx}$ 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 regular.
A $C_{máx}$ 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 segurança e eficácia de montelucaste de sódio 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.

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, foram indetectáveis em adultos e em pacientes pediátricos.
Estudos in vitro em microssomos de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4, 2C8 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.

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%).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A eficácia oral de montelucaste de sódio para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, Piemonte® (montelucaste de sódio) não deve ser usado para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter medicamento de resgate adequado disponível.
Piemonte® (montelucaste de sódio) não deve ser usado como monoterapia para o tratamento e controle da broncoconstrição induzida pelo exercício. Pacientes que apresentam exacerbações de asma após o exercício devem continuar a utilizar seu esquema habitual de β-agonistas inalatórios como profilaxia e ter disponível para resgate um β-agonista inalatório de ação rápida.
Pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico devem continuar a evitar o ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides durante o tratamento com Piemonte® (montelucaste de sódio). Embora montelucaste de sódio seja eficaz na melhora da função das vias aéreas de pacientes com asma e sensibilidade comprovada ao ácido acetilsalicílico, não foi demonstrada a diminuição da broncoconstrição em resposta ao ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico.
Apesar de as doses do corticosteroide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, Piemonte® (montelucaste de sódio) não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios ou orais.
Foram relatados eventos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam montelucaste de sódio (veja item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Ainda que outros fatores possam contribuir com o surgimento desses eventos, não se sabe se esses são relacionados ao montelucaste de sódio. Os médicos devem discutir esses eventos adversos com seus pacientes e/ou responsáveis pelo paciente. Pacientes e/ou responsáveis pelos pacientes devem ser instruídos a notificar seus médicos caso ocorra alguma dessas alterações.
Em raros casos pacientes que recebem medicamentos para o controle da asma, inclusive antagonistas do receptor de leucotrienos, apresentaram uma ou mais das seguintes alterações clínicas ou laboratoriais: eosinofilia, exantema vasculítico, agravamento de sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia, às vezes diagnosticada como síndrome de *Churg-Strauss*, vasculite eosinofílica sistêmica. Estes casos foram por vezes associados a redução ou retirada da terapia oral de corticosteroide. Embora a relação causal com o antagonismo do receptor de leucotrienos não tenha sido estabelecida, recomenda-se cautela e monitoramento clínico em pacientes que recebem montelucaste de sódio.

Gravidez e Amamentação: categoria B.

Piemonte® (montelucaste de sódio) deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário. Dados disponíveis de estudos de coorte prospectivos e retrospectivos publicados com uso de montelucaste em gestantes que avaliaram defeitos congênitos maiores não estabeleceram um risco associado ao medicamento. Os estudos disponíveis têm limitações metodológicas, incluindo pequeno tamanho da amostra, em alguns casos coleta de dados retrospectivos e grupos comparativos inconsistentes.

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

Não se sabe se montelucaste de sódio é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando Piemonte® (montelucaste de sódio) for administrado a nutrizes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Crianças: montelucaste de sódio foi estudado em pacientes pediátricos de 2 anos a 14 anos de idade (veja item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). 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 montelucaste de sódio 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 15 anos e em adultos jovens. O comprimido revestido de 10 mg é recomendado para pacientes com idade a partir de 15 anos.
Estudos farmacocinéticos mostram que o perfil plasmático 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 de 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.

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

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 (ASC) 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 (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.

Dirigir e operar máquinas: não há evidências que o uso de montelucaste de sódio possa afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

4mg:
Contém aspartame (edulcorante).
Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho.

5mg:
Contém aspartame (edulcorante).
Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho.

10mg:

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Piemonte® (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, montelucaste de sódio 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 anti-inflamatórios não esteroides, benzodiazepínicos e descongestionantes.
A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (ASC) do montelucaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos para os quais foi administrado fenobarbital concomitantemente. Não é recomendado ajuste posológico para montelucaste de sódio. Estudos in vitro demonstraram que o montelucaste é um inibidor do CYP2C8. No entanto, os dados do estudo clínico de interação medicamentosa com montelucaste e rosiglitazona (representante do grupo de medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe o 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).
Estudos in vitro demonstraram que montelucaste é um substrato do CYP 2C8, 2C9 e 3A4. Dados de estudo clínico de interação medicamentosa com montelucaste e genfibrozila (um inibidor de CYP 2C8 e 2C9) demonstraram que a genfibrozila aumenta a exposição sistêmica do montelucaste em 4,4 vezes. A coadministração de itraconazol, um potente inibidor do CYP 3A4, com genfibrozila e montelucaste não aumentou mais a exposição sistêmica do montelucaste. O efeito de genfibrozila na exposição sistêmica do montelucaste não é considerado clinicamente significativo com base nos dados clínicos de segurança com doses maiores que a dose de 10 mg aprovada para adultos (por exemplo, 200 mg/dia em pacientes adultos por 22 semanas e até 900 mg/dia em pacientes por aproximadamente uma semana) onde eventos adversos clinicamente importantes não foram observados. Portanto, nenhum ajuste de dosagem de montelucaste é requerido no momento da coadministração com genfibrozila. Baseado em dados in vitro, as interações medicamentosas clinicamente importantes com outros inibidores conhecidos do CYP 2C8 (por exemplo, trimetoprima) não são esperadas. Além disso, a coadministração de montelucaste com itraconazol isolado resultou em aumento não significativo na exposição sistêmica do montelucaste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Comprimido mastigável:
O medicamento não pode ser exposto à luz e deve permanecer no acondicionamento primário até o momento do uso.

Piemonte® (montelucaste de sódio) 4 mg e 5 mg:
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.
Piemonte® (montelucaste de sódio) 10 mg:
Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência:
Piemonte® (montelucaste de sódio) 4 mg e 5 mg: comprimido circular biconvexo de cor rosa claro com vinco.
Piemonte® (montelucaste de sódio) 10 mg: comprimido revestido, circular biconvexo liso, alaranjado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Piemonte® (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 adaptado para atender às necessidades do paciente.

Pacientes com ambas 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 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 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 é de 1 comprimido mastigável de 4 mg diariamente.

Recomendações Gerais

O efeito terapêutico de montelucaste de sódio nos parâmetros de controle da asma ocorre em um dia. Piemonte® (montelucaste de sódio) comprimidos e comprimidos mastigáveis pode ser tomado com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar tomando Piemonte® (montelucaste de sódio) 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 Piemonte® (montelucaste de sódio) em relação a outros tratamentos para asma: Piemonte® (montelucaste de sódio) pode ser adicionado ao esquema de tratamento já existente.

Redução na Terapia Concomitante

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

Corticosteroides Inalatórios: o tratamento com Piemonte® (montelucaste de sódio) proporciona benefício clínico adicional aos pacientes tratados com corticosteroides inalatórios. Pode-se reduzir a dose do corticosteroide conforme tolerado. A dose deve ser reduzida gradualmente sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteroides inalatórios pode ser reduzida gradualmente, até a suspensão completa. Piemonte® (montelucaste de sódio) não deve substituir de forma abrupta os corticosteroides inalatórios.

Conduta em caso de dose omitida: se o paciente esquecer uma dose, deve ser reiniciado o esquema habitual de um comprimido uma vez ao dia.

Comprimido revestido:
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Piemonte® (montelucaste de sódio) 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 montelucaste de sódio foi comparável à do placebo.

Adultos a partir de 15 anos de idade com asma: o montelucaste de sódio 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 ≥ 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foram dor abdominal e cefaleia. A incidência desses eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.
Cumulativamente, nos estudos clínicos, 544 pacientes foram tratados com montelucaste de sódio 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: montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foi cefaleia. A incidência de cefaleia 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 montelucaste de sódio.
Cumulativamente, 263 pacientes de 6 a 14 anos de idade foram tratados com montelucaste de sódio 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: montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio 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 montelucaste de sódio 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.

Adultos a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica: o montelucaste de sódio 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. O montelucaste de sódio 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 ≥ 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio 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.
O montelucaste de sódio 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. O montelucaste de sódio 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 ≥ 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio 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, montelucaste de sódio foi avaliado em 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade para o tratamento de rinite alérgica. O montelucaste de sódio 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 ≥ 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo.

Análises agrupadas de experiências em estudos clínicos: uma análise agrupada de 41 estudos clínicos controlados com placebo (35 estudos com pacientes com idade a partir de 15 anos, 6 estudos com pacientes de 6 a 14 anos de idade) foi realizada usando um método validado de avaliação de tendências suicidas. Entre os 9.929 pacientes que receberam montelucaste de sódio e 7.780 pacientes que receberam placebo nesses estudos, houve um paciente com ideias suicidas no grupo que recebeu montelucaste de sódio. Não houve nenhum suicídio consumado, tentativa de suicídio ou atos preparatórios relacionados a comportamento suicida em ambos os grupos de tratamento.
Foi realizada uma análise agrupada distinta de 46 estudos clínicos controlados com placebo (35 estudos com pacientes com idade a partir de 15 anos, 11 estudos com pacientes de 3 meses a 14 anos de idade) para avaliar experiências adversas relacionadas a comportamentos (EARCs). Entre 11.673 pacientes que receberam montelucaste de sódio e 8.827 pacientes que receberam placebo nesses estudos, a frequência de pacientes com pelo menos uma EARC foi de 2,73% em pacientes que receberam montelucaste de sódio e 2,27% em pacientes que receberam placebo; a relação de probabilidade foi 1,12% [IC 95% (0,93; 1,36)].
Os estudos clínicos incluídos nessas análises agrupadas não foram designados especificamente para examinar tendências suicidas ou EARCs.

Experiências adversas relatadas após a comercialização: as seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de montelucaste de sódio. 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.

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior.
Distúrbios do sangue e sistema linfático: aumento de tendência a sangramento, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, e muito raramente, infiltração eosinofílica hepática.

Distúrbios psiquiátricos: agitação, inclusive comportamento agressivo ou hostilidade, ansiedade, depressão, desorientação, distúrbio de atenção, anormalidades no sonho, disfemia (gagueira), alucinações, insônia, perda de memória, sintomas obsessivo-compulsivos, hiperatividade psicomotora (incluindo irritabilidade, inquietação e tremor), sonambulismo, pensamento e comportamento suicidas, tique.
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, sonolência, parestesia/hipoestesia, e muito raramente, convulsão.
Distúrbios cardíacos: palpitações.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: epistaxe, eosinofilia pulmonar.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos.
Distúrbios hepatobiliares: aumento de ALT e AST, e muito raramente, hepatite (incluindo colestática, hepatocelular e dano hepático de padrão misto).
Distúrbios cutâneos e subcutâneos: angioedema, hematoma, eritema multiforme, eritema nodoso, prurido, erupção cutânea, urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia e mialgia, inclusive cãibras musculares.
Distúrbios renais e urinários: enurese em crianças.
Distúrbios gerais e condições relacionadas ao local da administração: astenia/fadiga, edema, febre.
Casos muito raros de angeíte granulomatosa alérgica (Síndrome de *Churg-Strauss*) foram relatados durante o tratamento com montelucaste de pacientes com asma.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com Piemonte® (montelucaste de sódio).
Em estudos sobre asma crônica, 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.
Houve relatos de superdose aguda após a comercialização e nos estudos clínicos com montelucaste de sódio, que incluem relatos em adultos e crianças, com doses de até 1.000 mg. Os achados clínicos e laboratoriais foram 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 frequentemente foram coerentes com o perfil de segurança de montelucaste de sódio e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleia, vômitos e hiperatividade psicomotora.
Não se sabe se o montelucaste é dialisável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1068

Registrado e produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/11/2025.

eurofarma
CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0666645131	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0666645131	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	Não aplicável	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
15/04/2015	0327592152	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
19/05/2015	0437731151	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
06/07/2015	0595612159	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
06/08/2015	Não aplicável	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Frase de intercambialidade	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
06/08/2015	06965921 50	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
23/11/20 16	25191621 64	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
28/12/20 16	26618351 64	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Inclusão bulas para forma farmacêutica comprimido revestido	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg

1/02/2017	01726001 75	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg
16/03/2018	204713186	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Resultados de eficácia Unificação das bulas de comprimido mastigável e comprimido revestido	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e Comprimido revestido 10mg
11/10/2018	0990422181	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Composição Indicações Resultados e eficácia Cuidados de armazenamento do medicamento Reações adversas	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e Comprimido revestido 10mg
15/03/2019	0230648/19-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Reações adversas	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e Comprimido revestido 10mg
10/02/2021	0548108212	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentação	VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e Comprimido revestido 10mg
16/06/2021	2328688/21-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas Dizeres Legais	VP / VPS	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e comprimido revestido 10 mg
08/07/2021	2649718/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2020	n° 3635771/20-5	SIMILAR - Substituição de fabricante do IFA	10/05/2021	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP	Comprimido revestido 10 mg
23/12/2021	8449018/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções Dizeres legais	VP	Comprimido revestido 10 mg
22/09/2022	4726592/22-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados e Eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP	Comprimido revestido 10 mg

		Texto de Bula – RDC 60/12					Dizeres Legais		
Não aplicável	Não aplicável	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Composição 5. Advertências e Precauções 7.Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP	Comprimido mastigável 4 mg e 5 mg e comprimido revestido 10 mg