

Zylcas

(montelucaste de sódio)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos
10 mg

Bula do Profissional

**Zylcas
montelucaste de sódio****I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****ZYLCA S**

montelucaste de sódio

COMPRIMIDOS REVESTIDOS**APRESENTAÇÕES**

Zylcas comprimidos revestidos de 10 mg: caixas com 10 ou 30 comprimidos.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

montelucaste de sódio.....10,4 mg (*)

(*) equivale a 10,0 mg do ácido livre.

excipientes (**) q.s.p1 comprimido revestido

(**) excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho e óxido férrico amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

Zylcas é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade.

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).

Os pacientes eram sintomáticos e utilizavam aproximadamente 5 puffs de β -agonistas por dia, conforme necessário. No período basal, a média pré-estabelecida para o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) 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 do 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 demonstrou significativa melhora nos parâmetros da função respiratória (VEF1 e TPFE, taxa do pico do fluxo expiratório) em cada estudo e na análise combinada.

Efeito de 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 do placebo, na análise combinada. A diminuição também foi significativa em cada um dos estudos ($p \leq 0,001$).

Início de Ação e Manutenção de Benefícios: em cada estudo e na análise combinada, o efeito do tratamento com 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 foram atingidos após a primeira dose e mantidos 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. 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 (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 μ g 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.

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. 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 ($p \leq 0,050$).

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 corticosteróides inalatórios é mais bem tolerada do que a interrupção abrupta destes, sendo, portanto, preferida.

Em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico, sendo que quase todos recebiam 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.

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

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

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

EFEITOS NA INFLAMAÇÃO CAUSADA PELA ASMA

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

Considerando que a infiltração de células inflamatórias (eosinófilos) é uma importante característica da asma, o efeito de montelukaste de sódio nos eosinófilos da circulação periférica e vias áreas foi estudado. Na fase IIb/III dos estudos clínicos em adultos, montelukaste de sódio diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em aproximadamente 15% desde o período basal, em comparação com o placebo.

Em um estudo clínico randômico, de grupos paralelos, com 4 semanas de duração e que incluiu adultos (n= 40), montelukaste 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 montelukaste de sódio.

ESTUDOS CLÍNICOS – RINITE ALÉRGICA

A eficácia de montelukaste 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 montelukaste 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.

Em uma análise combinada de três estudos pivotais, a administração à noite de montelukaste 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.

Em um estudo separado de 4 semanas, no qual montelukaste 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.

Em pacientes com rinite alérgica sazonal e idade ≥ 15 anos que receberam montelukaste 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 montelukaste 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 montelukaste 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.

Em um estudo, montelukaste 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 montelukaste 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação: os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 (CysLT₁) 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 montelukaste 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 CysLT₁ (preferindo-o a outros receptores farmacologicamente importantes das vias aéreas, tais como os receptores prostanoídes, colinérgicos ou β -adrenérgicos). O montelukaste inibe as ações fisiológicas do LTC₄, LTD₄ e LTE₄ no receptor CysLT₁ sem atividade agonista.

Absorção: o montelukaste é rápido 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 segurança e eficácia de montelukaste 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 montelukaste às proteínas plasmáticas é superior a 99%. O volume de distribuição em estado de equilíbrio do montelukaste é de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudos em ratos, que utilizaram montelukaste marcado radioativamente, demonstraram mínima distribuição pela barreira hemato-encefálica. Além disso, as concentrações do material radiomarcado, 24 horas após a dose, foram mínimas em todos os outros tecidos.

Metabolismo: o montelukaste é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelukaste, em estado de equilíbrio, foram indetectáveis em adultos. Estudos *in vitro* em microsossomos de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4, 2C8 e 2C9 estão envolvidas no metabolismo do montelukaste. Resultados de estudos posteriores *in vitro* em microsossomos de fígado humano demonstraram que as concentrações plasmáticas terapêuticas do montelukaste não inibem as isoenzimas 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6 do citocromo P450.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia oral de montelukaste de sódio para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, montelukaste 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.

montelukaste 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 Zylcas. Embora Zylcas 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, montelukaste de sódio não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios ou orais.

Foram relatados eventos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam montelucaste de sódio (veja REAÇÕES ADVERSAS). Ainda que outros fatores possam contribuir com o surgimento desses eventos, não se sabe se esses são relacionados a 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 à redução ou retirada da terapia oral de corticosteróide. 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. O montelucaste de sódio não foi estudado em gestantes. O montelucaste de sódio deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

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

Durante a comercialização mundial, raramente foram relatados defeitos congênitos de membros nos filhos de mulheres tratadas com montelucaste de sódio durante a gravidez. A maioria dessas mulheres também estava tomando outros medicamentos para asma durante a gravidez.

Não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e montelucaste de sódio.

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 Zylcas for administrado a nutrízes.

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 (AUC) de concentração plasmática do montelucaste após uma dose única de 10 mg. A eliminação do montelucaste é ligeiramente prolongada quando comparada àquela observada em indivíduos saudáveis (meia-vida média de 7,4 horas). Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos em pacientes com insuficiência hepática grave (score de Child-Pugh > 9).

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Zylcas 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 incluíam 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 Zylcas.

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

Estudos *in vitro* demonstraram que montelukaste é um substrato do CYP 2C8, 2C9 e 3A4. Dados de estudo clínico de interação medicamentosa com montelukaste e genfibrozila (um inibidor de CYP 2C8 e 2C9) demonstraram que a genfibrozila aumenta a exposição sistêmica do montelukaste em 4,4 vezes. A coadministração de itraconazol, um potente inibidor do CYP 3A4, com genfibrozila e montelukaste não aumentou mais a exposição sistêmica do montelukaste. O efeito de genfibrozila na exposição sistêmica do montelukaste 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 montelukaste 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 montelukaste com itraconazol isolado resultou em aumento não significativo na exposição sistêmica do montelukaste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15-30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 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:

Zylcas 10 mg: comprimido revestido de formato redondo, cor branca, plano de um lado e com inscrição “285” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zylcas 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.

Recomendações Gerais

O efeito terapêutico de Zylcas nos parâmetros de controle da asma ocorre em um dia. Zylcas em comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar tomando Z Zylcas enquanto a asma estiver controlada, bem como durante períodos de agravamento da asma.

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

O Tratamento com Zylcas em Relação a Outros Tratamentos para Asma: Zylcas pode ser adicionado ao esquema de tratamento já existente.

Redução na Terapia Concomitante:

Tratamentos com Broncodilatadores: Zylcas 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 montelukaste 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. Zylcas 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O 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: 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.

Adultos a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica: 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 $\geq 1\%$ 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.

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 $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ 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 1.1673 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% (95% CI [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 montelukaste 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.

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, alucinações, insônia, perda de memória, hiperatividade psicomotora (incluindo irritabilidade, inquietação e tremor), sonambulismo, pensamento e comportamento suicidas.

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

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: epistaxe, eosinofilia pulmonar.

Distúrbios gastrointestinais: 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 câibras 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 angite granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg-Strauss) foram relatados durante o tratamento com montelukaste de pacientes com asma.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com Zylcas. Em estudos sobre asma crônica, montelukaste 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 montelukaste de sódio, que incluem relatos em adultos, com doses de até 1.000 mg. Os achados clínicos e laboratoriais foram coerentes com o perfil de segurança em pacientes adultos. 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 montelukaste de sódio e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleia, vômitos e hiperatividade psicomotora.

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

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

III - DIZERES LEGAIS:

Nº de Registro M.S. 1.5651.0041

Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida

CRF-RJ nº 13227

Fabricado por:

CADILA HEALTHCARE LIMITED.

Sarkhej-Bavla N.H. No8 A – Moraiya,

Tal: SanandAhmedabad–Índia

Mfg Lic Nº G/1486

Importado por:

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

Estrada Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 11 27
www.zydusbrasil.com.br

N. Lote, Fabricação e Validade. Vide Cartucho.



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. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/09/2013	081662/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2013	081662/13-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	10MG COM REV CT BL AL/AL X 10 10MG COM REV CT BL AL/AL X 30
-	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (ADEQUAÇÃO DA BULA À RDC 58 DE 2014). • COMPOSIÇÃO • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	10MG COM REV CT BL AL/AL X 10 10MG COM REV CT BL AL/AL X 30