

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)/  
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS  
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Viena Áustria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Bélgica	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelas Bélgica	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Bulgária	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 <sup>st</sup> fl. 1407 Sofia Bulgária	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	
Bulgária	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 <sup>st</sup> fl. 1407 Sofia Bulgária	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	SINGULAIR	4 mg	Granulado	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónia	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulado	Via oral	
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónia	Singulair 4mg	4mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holanda	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulado	Via oral	
Alemanha	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grécia	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grécia	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Hungria	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hungria	Singulair	4mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Reino Unido	Singulair Paediatric	4mg	Granulado	Via oral	
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Reino Unido	Singulair Paediatric	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Itália	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Itália	SINGULAIR	4 mg	Granulado	Via oral	
Itália	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itália	MONTEGEN	4 mg	Granulado	Via oral	
Itália	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Itália	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Itália	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itália	MONTEGEN	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Letónia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letónia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulado	Via oral	
Letónia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letónia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Lituânia	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituânia	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulado	Via oral	
Lituânia	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituânia	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelas Bélgica	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulado	Via oral	
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruxelas Bélgica	SINGULAIR	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulado	Via oral	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Holanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holanda	Singulair Kleuter	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsóvia Polónia	SINGULAIR 4	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Roménia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucureste Roménia	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulado	Via oral	
Roménia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucureste Roménia	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Granulado	Via oral	



<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>	<b><u>Conteúdo (Concentração)</u></b>
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
República Eslovaca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holanda	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Espanha	Merck Sharp and Dohme de Espana, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Espanha	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulado	Via oral	
Espanha	Merck Sharp and Dohme de Espana, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Espanha	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Granulado	Via oral	
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holanda	Singulair	4 mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulado	Via oral	
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Reino Unido	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Comprimidos para mastigar	Via oral	4 mg

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO  
INFORMATIVO**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE SINGULAIR E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O presente procedimento de consulta teve como objectivo a harmonização da informação dos medicamentos Singulair 4 mg comprimidos para mastigar e Singulair 4 mg granulado com as indicações aprovadas para crianças entre os 2-5 anos de idade e 6 meses a 2 anos de idade em Procedimentos de Reconhecimento Mútuo com a Finlândia como Estado-Membro de referência. Simultaneamente, no presente procedimento de consulta, o titular da AIM actualizou o módulo 3 para o formato do CTD.

A substância activa dos medicamentos Singulair é o montelucaste sódico, um antagonista dos receptores leucotrienos-1. O montelucaste sódico é utilizado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante (em associação com corticosteróides inalados) e na profilaxia da broncoconstrição induzida pelo exercício.

As formulações para utilização pediátrica, comprimidos para mastigar de 4 mg e granulado de 4 mg, encontram-se disponíveis, respectivamente, desde 2000 e 2002. Desde 2002, as indicações PRM incluem também a monoterapia, com formulações pediátricas de 4 mg no tratamento de asma ligeira em casos excepcionais, i.e. quando não é possível utilizar corticosteróides inalados.

O Singulair 4 mg comprimidos para mastigar encontra-se disponível em todos os Estados-Membros actuais da UE (e também na IS e na NO), com a excepção da FR, desde o Procedimento de Reconhecimento Mútuo de 2000. Em 2002, o Singulair 4 mg granulado foi aprovado por 16 Estados-Membros (mas não pela AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) num PRM. A IS e a NO também concederam Autorizações de Introdução no Mercado para esta formulação.

#### Qualidade

O titular da AIM forneceu os módulos 3 harmonizados, no formato CTD, para o Singulair 4 mg granulado e 4 mg comprimidos para mastigar. Além disso, apresentou uma proposta para a harmonização das secções químico-farmacêuticas do RCM e do FI.

#### Harmonização do RCM

O titular da AIM seleccionou as secções que apresentavam as maiores divergências para harmonização pelo procedimento de consulta. Todas as outras secções dos RCM serão harmonizadas de acordo com o aprovado no Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

Foram apresentadas para harmonização as secções seguintes dos RCM: 4.1 Indicações terapêuticas, 4.2 Posologia e modo de administração, 4.3 Contra-indicações, 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, 4.8 Efeitos indesejáveis e 6.5 Prazo de validade.

Os RCM propostos pelo titular da AIM foram os aprovados através do PRM nos Estados-Membros “antigos” e no CY e na IS. As indicações nestes RCM são as mais restritivas de todas as indicações aprovadas nos Estados-Membros da EU, estando aprovadas na maioria dos países.

Além disso, o último procedimento de alteração foi terminado em 10 de Setembro de 2007, estando os RCM então aprovados em linha com as propostas apresentadas pelo titular da AIM neste procedimento de consulta.

#### Eficácia clínica: terapêutica adjuvante

O Singulair está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante nos doentes com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma, em doentes com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos.

A documentação apresentada pelo requerente/titular da AIM para fundamentar esta indicação na formulação de granulado doseado a 4 mg para crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e

os 2 anos foi baseada nos dados farmacocinéticos PN 136/138, nos dados de segurança PN 176 e na extrapolação da eficácia para este grupo etário a partir da eficácia demonstrada em crianças mais velhas (2-5 anos de idade, 6-14 anos de idade) em conformidade com a norma orientadora E11 da ICH. Foram ainda apresentados relatórios de eficácia de dois estudos clínicos (P176 e P072-02, com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlados por placebo, grupos paralelos) para ambas as formulações de 4 mg, granulado e comprimidos para mastigar. Em comparação com o placebo, o montelucaste demonstrou proporcionar melhorias nas variáveis da asma. O efeito do montelucaste sobre a asma foi modesto, porém consistente, ao longo do espectro de variáveis, e em linha com os resultados obtidos a partir de estudos realizados em adultos e em crianças mais velhas.

O requerente/titular da AIM fez também referência a um pedido inicial relativo ao comprimido de 10 mg revestido por película e ao comprimido de 5 mg para mastigar, que apresenta os resultados de dois estudos clínicos controlados por placebo em mais de 1600 doentes adultos com asma ligeira a moderada. Em comparação com o placebo, o montelucaste (10 mg uma vez por dia ao deitar) demonstrou melhorar a função respiratória, reduzir os sintomas de asma e a utilização de agonistas-beta, bem como melhorar a qualidade de vida. Nos três estudos controlados com substâncias activas que incluíram quase 1000 doentes adultos com asma ligeira a moderada, o efeito do montelucaste (10 mg uma vez por dia) demonstrou ser superior ao do placebo, mas inferior ao obtido com dipropionato de beclometasona inalado (400 µg/dia).

O requerente/titular da AIM fez ainda referência a um pedido inicial relativo à formulação 5 mg comprimido para mastigar, em que apresentou os resultados de um estudo em 336 doentes pediátricos (6 a 14 anos de idade). O montelucaste (5 mg uma vez por dia) demonstrou exercer um efeito anti-asmático superior ao efeito obtido com o placebo. No entanto, não existem dados de estudos que comparando o montelucaste com tratamentos activos em doentes pediátricos.

Uma vez que os dados de eficácia em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 2 anos não são considerados muito robustos, o CHMP solicitou ao requerente/titular da AIM que fornecesse instruções mais detalhadas, na Secção 4.2, sobre a forma de monitorizar e avaliar o efeito do tratamento. A Secção 4.2 do RCM de Singulair 4 mg granulado foi revista com o aditamento do seguinte texto:

*Os dados de eficácia a partir de ensaios clínicos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 meses e os 2 anos com asma persistente são limitados. Os doentes devem ser avaliados após 2 a 4 semanas relativamente à sua resposta ao montelucaste. O tratamento deve ser interrompido caso não se observe uma resposta ao mesmo.*

Subsequentemente, a Secção 4.4 do RCM do Singulair 4 mg granulado foi revista com o aditamento do seguinte texto:

*O diagnóstico de asma persistente em crianças muito jovens (6 meses – 2 anos de idade) deve ser estabelecido por um pediatra ou pneumologista.*

Após cuidadosa deliberação, o CHMP considerou que os dados clínicos de apoio à terapêutica adjuvante em crianças muito jovens são suficientes para a aprovação, tendo em conta que esta formulação foi aprovada para utilização em crianças entre os 6 meses e os 2 anos em aproximadamente 52 países, incluindo em 17 dos 27 Estados-Membros da União Europeia (primeira aprovação em 2002), bem como na Islândia e na Noruega. Numa votação de tendência, depois da apresentação de explicações orais pelo requerente/titular da AIM, a maioria dos membros do CHMP (26 + 2 votos favoráveis, 3 votos negativos) votou a favor da aceitação da indicação, tal como proposta pelo requerente/titular da AIM, incluindo o tratamento de crianças muito jovens (6 meses a 2 anos de idade) quando o diagnóstico de asma persistente tenha sido estabelecido.

Por conseguinte, o CHMP concordou com a seguinte indicação proposta para os comprimidos 4 mg para mastigar:

*“O SINGULAIR está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma.”*

O CHMP concordou com a seguinte indicação proposta para Singulair 4 mg granulado:

*“O SINGULAIR está indicado no tratamento da asma, como terapêutica adjuvante em doentes com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma.”*

#### Eficácia clínica: monoterapia da asma

O Singulair pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes (4 mg, granulado e comprimido para mastigar: 2 a 5 anos de idade) com asma persistente ligeira sem história recente de ataques de asma graves que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar os corticosteróides inalados.

Foram apresentados dois estudos de longo prazo para sustentar a indicação de monoterapia. Ambos os estudos foram realizados com dupla ocultação, distribuição aleatória e grupos paralelos. O estudo P910 (duração do tratamento de 52 semanas) foi conduzido em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 14 anos; o estudo P907 foi realizado com doentes entre os 2 e os 6 anos de idade. Os resultados do estudo P910 sugerem que, com montelucaste, pode ser atingido no tratamento de asma pediátrica persistente ligeira um perfil de benefício-risco tão bom como com a fluticasona inalada. O efeito do tratamento com montelucaste é inferior ao obtido com fluticasona, mas a diferença é suficientemente pequena para não ser clinicamente significativa e pode ser compensada com a melhor adesão ao tratamento, que se obtém com a administração oral uma vez por dia de montelucaste em comparação com a inalação duas vezes por dia de fluticasona. A ausência de efeitos sobre a taxa de crescimento é também um benefício do montelucaste. Os resultados do estudo P907 demonstraram a eficácia em comparação com o placebo.

Dada a inexistência de dados de eficácia para esta indicação em doentes com idades inferiores a 2 anos, o CHMP consultou o Comité Pediátrico (PDCO) em relação à extrapolação dos dados a partir de estudos conduzidos em doentes pediátricos mais velhos para avaliar a segurança/eficácia do montelucaste em doentes pediátricos muito jovens. O PDCO, tendo baseado a sua decisão no manual pediátrico GINA de 2006 (*GINA paediatric handbook 2006*) e na intervenção de especialistas, concluiu que, devido à falta de dados clínicos em doentes com asma de idades compreendidas entre os 6 meses e os 2 anos, os dados farmacocinéticos de doentes com idades compreendidas entre os 2 anos e os 5 anos com um diagnóstico de asma não podem ser extrapolados para doentes mais jovens, entre os 6 meses e os 2 anos de idade, com os mesmos sintomas. Os sibilos observados no grupo etário mais jovem podem ser atribuídos a vários diagnósticos (infecção viral, bronquiolite RSV ou a sintomas precoces de asma clássica). Desta forma, o PDCO manifestou a necessidade da realização de estudos que definam com precisão a população de doentes que deve receber montelucaste sódico para o tratamento de asma persistente ligeira.

No entanto, o requerente/titular da AIM apenas pretende manter a indicação do montelucaste como monoterapia para a asma persistente ligeira a moderada em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos. Desta forma, o CHMP concordou com a seguinte indicação proposta para os comprimidos de 4 mg para mastigar e o granulado de 4 mg:

*“O Singulair pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com asma persistente ligeira sem história recente de ataques de asma graves que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar corticosteróides inalados.”*

### Eficácia clínica: asma induzida pelo exercício

O Singulair está também indicado para a profilaxia da asma em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

Estudos com distribuição aleatória e dupla ocultação evidenciaram também que o efeito anti-asmático do montelucaste pode ser observado na prevenção de asma induzida pelo exercício em doentes adultos. Este efeito foi observado ao longo de 12 semanas de tratamento. As diferenças de sexo e raça não resultaram em diferenças ao nível dos efeitos. Num pequeno estudo em 27 doentes pediátricos, demonstrou-se também que o montelucaste parece proteger os doentes pediátricos contra a broncoconstrição induzida pelo exercício. Esta indicação, no que respeita aos doentes pediátricos mais jovens, baseia-se em grande medida nestes dados, e tem em conta a farmacocinética do montelucaste (absorção rápida) e os dados obtidos em adultos que demonstram a rápida manifestação do efeito.

Dado que a limitação da actividade que resulta da asma é de difícil avaliação em crianças muito jovens (idade < 2 anos), o requerente/titular da AIM reviu a indicação, de modo a especificar que se refere apenas a crianças com idade igual ou superior a 2 anos. Desta forma, a indicação final revista para o Singulair 4 mg comprimidos para mastigar e 4 mg granulado é a seguinte:

*“O Singulair está também indicado na profilaxia da asma em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.”*

Adicionalmente, o CHMP solicitou ao requerente/titular da AIM que fornecesse instruções mais detalhadas na Secção 4.2 sobre a forma de monitorizar e avaliar o efeito do tratamento. A seguinte redacção foi assim aceite para a Secção 4.2, 4 mg comprimidos para mastigar e 4 mg granulado:

*SINGULAIR, como profilaxia da asma em doentes entre os 2 e os 5 anos de idade, em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.*

*Em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos, a broncoconstrição induzida pelo exercício pode ser a manifestação predominante da asma persistente que requer tratamento com corticosteróides inalados. Os doentes devem ser avaliados após 2 a 4 semanas de tratamento com montelucaste. Caso não seja verificada uma resposta satisfatória, deverá considerar-se uma terapêutica adicional ou diferente.”*

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem, do folheto informativo e do Módulo 3.
- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem, o folheto informativo e o Módulo 3 propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o CHMP concluiu que a Autorização de Introdução no Mercado podia ser harmonizada para o Singulair 4 mg granulado (anteriormente conhecido como granulado oral) para doentes com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos, nas seguintes indicações:
  - O SINGULAIR está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante em doentes com idades compreendidas entre os 6 meses e os 5 anos com asma persistente ligeira a moderada controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma.

- O SINGULAIR pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com asma persistente ligeira, sem história recente de ataques de asma que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado serem incapazes de utilizar corticosteróides inalados (ver secção 4.2).
- O SINGULAIR está também indicado na profilaxia da asma em doentes com idade igual ou superior a 2 anos quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

- o CHMP concluiu que a Autorização de Introdução no Mercado podia ser harmonizada para o Singulair 4 mg comprimidos para mastigar para doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos, nas seguintes indicações:

- O SINGULAIR está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma.
- O SINGULAIR pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com asma persistente ligeira, sem história recente de ataques de asma graves que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado serem incapazes de utilizar os corticosteróides inalados (ver secção 4.2).
- O SINGULAIR está também indicado na profilaxia da asma em doentes com idade igual ou superior a 2 anos quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

o CHMP recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Singulair e denominações associadas (*vide* Anexo I).



**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

SINGULAIR 4 mg granulado

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Uma saqueta de granulado contém montelucaste sódico, equivalente a 4 mg de montelucaste. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Granulado.

Granulado branco.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

SINGULAIR está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante nos doentes dos 6 meses aos 5 anos de idade com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo adequado da asma.

SINGULAIR pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes dos 2 aos 5 anos de idade com asma persistente ligeira sem história recente de ataques de asma graves que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar os corticosteróides inalados (ver secção 4.2).

SINGULAIR está também indicado na profilaxia da asma a partir dos 2 anos de idade quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Este medicamento destina-se a ser administrado a crianças sob a supervisão de adultos. A posologia para doentes pediátricos dos 6 meses aos 5 anos de idade é de uma saqueta de granulado de 4 mg, tomado diariamente à noite. Não são necessários acertos posológicos neste grupo etário. Os dados de eficácia obtidos nos ensaios clínicos em doentes pediátricos dos 6 meses aos 2 anos de idade com asma persistente são limitados. Os doentes devem ser avaliados após 2 a 4 semanas para a resposta ao tratamento com montelucaste. O tratamento deve ser interrompido se se observar ausência de resposta. A formulação de SINGULAIR 4 mg granulado não é recomendada em crianças com menos de 6 meses de idade.

#### *Administração de SINGULAIR Granulado*

SINGULAIR granulado pode ser administrado directamente na boca ou numa colher misturado com alimentos moles frios ou à temperatura ambiente, por exemplo: puré de maçã, cenoura, arroz ou gelado. A saqueta deve ser aberta somente no momento de utilizar. Após abertura da saqueta, deve administrar-se de imediato (no prazo de 15 minutos) a dose total de SINGULAIR granulado. Uma vez misturado com alimentos, o granulado de SINGULAIR não deve ser guardado para posterior utilização. O granulado de SINGULAIR não se destina à dissolução em líquidos. No entanto, poderão ser ingeridos líquidos após a administração. SINGULAIR granulado pode ser tomado independentemente do horário das refeições.

*Recomendações gerais.* O efeito terapêutico de SINGULAIR nos parâmetros de controlo da asma ocorre nas 24 horas após a administração. Os doentes devem ser advertidos para continuarem a tomar SINGULAIR mesmo que a asma esteja controlada, assim como nos períodos de agravamento. Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal ou disfunção hepática ligeira a moderada. Não existem dados sobre doentes com disfunção hepática grave. A posologia é igual em doentes do sexo masculino e do sexo feminino.

*SINGULAIR como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados de baixa dosagem na asma persistente ligeira:*

O montelucaste não é recomendado em monoterapia em doentes com asma persistente moderada. A utilização de montelucaste como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados de baixa dosagem em crianças dos 2 aos 5 anos de idade com asma persistente ligeira só deve ser considerada em doentes sem história recente de ataques de asma graves que exigiram utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar os corticosteróides inalados (ver secção 4.1). A asma persistente ligeira é definida por sintomas asmáticos que ocorrem mais do que uma vez por semana mas menos do que uma vez por dia, sintomas nocturnos mais do que duas vezes por mês mas menos do que uma vez por semana, função pulmonar normal entre os episódios. Se não se alcançar o controlo satisfatório da asma na visita de acompanhamento (geralmente no prazo de um mês), deve ser avaliada a necessidade de uma terapêutica anti-inflamatória diferente ou adicional com base no esquema terapêutico para o tratamento da asma. Os doentes devem ser periodicamente avaliados em relação ao seu controlo da asma.

*SINGULAIR como profilaxia da asma para doentes dos 2 aos 5 anos de idade em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício:*

Em doentes dos 2 aos 5 anos de idade, a broncoconstrição induzida pelo exercício pode ser a manifestação predominante de asma persistente que necessita de tratamento com corticosteróides inalados. Os doentes devem ser avaliados após 2 a 4 semanas de tratamento com montelucaste. Se não se obtiver uma resposta satisfatória, deve ser considerada uma terapêutica adicional ou diferente.

*Terapêutica com SINGULAIR relacionada com outros tratamentos da asma*

Quando o tratamento com SINGULAIR é usado como terapêutica adjuvante aos corticosteróides inalados, o SINGULAIR não deve substituir de forma abrupta os corticosteróides inalados. (ver secção 4.4).

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg estão disponíveis para adultos com idade igual ou superior a 15 anos.

Os comprimidos para mastigar de 5 mg estão disponíveis para doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade.

Os comprimidos para mastigar de 4 mg estão disponíveis para doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O diagnóstico de asma persistente em crianças muito novas (6 meses – 2 anos) deve ser estabelecido por um pediatra ou um pneumologista.

Os doentes devem ser informados de que nunca devem usar montelucaste administrado por via oral para tratar ataques agudos de asma, e que devem manter disponíveis os habituais medicamentos de recurso apropriados. Se ocorrer um ataque agudo, deverá ser usado um agonista beta de actuação rápida. Os doentes devem contactar o médico o mais depressa possível, caso necessitem de mais inalações deste agonista beta do que as habituais.

O montelucaste não deve substituir de forma abrupta os corticosteróides inalados ou de administração oral.

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

Em casos raros, doentes em tratamento com medicamentos anti-asmáticos, incluindo o montelucaste, podem apresentar eosinofilia sistêmica, por vezes com sinais clínicos de vasculite consistente com a síndrome de Churg-Strauss, uma situação que é normalmente tratada com corticosteróides sistêmicos. Estes casos foram geralmente associados, embora nem sempre, a redução ou interrupção da terapêutica com corticosteróides orais. Não pode ser excluída, nem comprovada, a possibilidade dos antagonistas receptores leucotrienos estarem associados ao aparecimento da síndrome de Churg-Strauss. Os médicos devem estar atentos para a ocorrência nos seus doentes de eosinofilia, exantema vasculítico, agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas, e/ou neuropatia. Os doentes que desenvolverem estes sintomas devem ser reanalisados e os seus esquemas de tratamento avaliados.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

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

A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de montelucaste diminuiu em aproximadamente 40% em indivíduos sob co-administração de fenobarbital. Dado que o montelucaste é metabolizado pelo CYP 3A4, dever-se-á ter precaução, particularmente nas crianças, quando o montelucaste for co-administrado com indutores do CYP3A4, tais como fenitoína, fenobarbital e rifampicina.

Estudos *in vitro* demonstraram que o montelucaste é um potente inibidor do CYP 2C8. No entanto, resultados de um estudo clínico sobre interacções medicamentosas com montelucaste e rosiglitazona (um substrato específico representativo dos medicamentos primariamente metabolizados pelo CYP2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe o CYP2C8 *in vivo*. Consequentemente, não se prevê que o montelucaste altere de forma marcante o metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (por ex., paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### *Utilização durante a gravidez*

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

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

SINGULAIR só pode ser utilizado durante a gravidez, se for considerado seja claramente necessário.

##### *Utilização durante o aleitamento*

Estudos em ratos demonstraram que o montelucaste é excretado no leite (ver secção 5.3). Não se sabe se o montelucaste é excretado no leite humano.

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

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

Não se espera que o montelukaste afecte a capacidade dos doentes para conduzir veículos ou utilizar máquinas. Contudo, em casos muito raros, foi notificada sonolência ou tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

- comprimidos revestidos por película de 10 mg, em aproximadamente 4.000 doentes adultos com idade igual ou superior a 15 anos.
- comprimidos para mastigar de 5 mg, em aproximadamente 1.750 doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade.
- comprimidos para mastigar de 4 mg, em 851 doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade, e
- granulado de 4 mg, em 175 doentes pediátricos dos 6 meses aos 2 anos de idade.

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

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Doentes Adultos 15 ou mais anos de idade (dois estudos de 12 semanas; n=795)</b>	<b>Doentes Pediátricos 6 a 14 anos de idade (um estudo de 8 semanas; n=201) (dois estudos de 56 semanas; n=615)</b>	<b>Doentes Pediátricos 2 a 5 anos de idade (um estudo de 12 semanas; n=461) (um estudo de 48 semanas; n=278)</b>	<b>Doentes Pediátricos 6 meses até 2 anos de idade (um estudo de 6 semanas; n=175)</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	cefaleias	cefaleias		hipercinésia
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				asma
<b>Doenças gastrointestinais</b>	dor abdominal		dor abdominal	diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>				dermatite eczematosa, erupções cutâneas
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			sede	

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

Cumulativamente, 502 doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade foram tratados com montelukaste por um período de pelo menos 3 meses, 338 durante 6 meses ou mais e 534 doentes durante 12 meses ou mais. O perfil de segurança nestes doentes também não se alterou com o tratamento prolongado. O perfil de segurança em doentes pediátricos dos 6 meses aos 2 anos de idade não se alterou com o tratamento até 3 meses.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas na utilização pós-comercialização:

**Doenças do sangue e do sistema linfático:** aumento da tendência hemorrágica

**Doenças do sistema imunitário:** reacções de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e infiltração eosinofílica hepática

**Perturbações do foro psiquiátrico:** sonhos anómalos incluindo pesadelos, alucinações, insónia, hiperactividade psicomotora (incluindo irritabilidade, nervosismo, agitação incluindo comportamento agressivo e tremores), depressão, ideação e comportamento suicidas (tendência para o suicídio) em casos muito raros.

**Doenças do sistema nervoso:** tonturas, sonolência, parestesia/hipoestesia, convulsões

**Cardiopatias:** palpitações

**Doenças gastrointestinais:** diarreia, xerostomia, dispepsia, náuseas, vómitos

**Afecções hepatobiliares:** níveis aumentados das transaminases séricas (AST e ALT), hepatite colestática

**Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** angioedema, contusões, urticária, prurido, erupções cutâneas, eritema nodoso

**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** artralgia, mialgia incluindo câibras musculares

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:** astenia/fadiga, mal-estar, edema.

Foram notificados casos muito raros de Síndrome de Churg-Strauss (CSS) durante o tratamento com montelucaste em doentes asmáticos (ver secção 4.4).

## 4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com montelucaste. Em estudos na asma crónica, o montelucaste foi administrado a doentes em doses até 200 mg/dia, até 22 semanas, e em estudos de curto prazo, até 900 mg/dia, por períodos aproximados de uma semana, sem experiências adversas de importância clínica.

Houve notificações de sobredosagem aguda na experiência pós-comercialização e nos estudos clínicos com montelucaste. Estas incluem notificações em adultos e crianças com uma dose de 1000 mg (aproximadamente 61 mg/kg numa criança de 42 meses). Os resultados clínicos e laboratoriais observados foram consistentes com o perfil de segurança em adultos e em doentes pediátricos. Não ocorreram experiências adversas na maioria das notificações de sobredosagem. As experiências adversas que ocorreram mais frequentemente foram consistentes com o perfil de segurança do montelucaste e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleias, vómitos e hiperactividade psicomotora.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

**Grupo farmacoterapêutico:** Antagonistas dos receptores dos leucotrienos

**Código ATC:** RO3D C03

Os cisteínil-leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) são potentes agentes inflamatórios eicosanóides, libertados por várias células, incluindo os mastócitos e os eosinófilos. Estes importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se a receptores dos cisteínil-leucotrienos (Cys LT) que se encontram nas vias respiratórias humanas e exercem actividade nas vias respiratórias, incluindo broncoconstrição, secreção de muco, permeabilidade vascular e mobilização de eosinófilos.

O montelucaste é um composto activo por via oral que se liga com alta afinidade e selectividade ao receptor Cys LT<sub>1</sub>. Nos estudos clínicos, doses tão baixas quanto 5 mg de montelucaste inibem a

broncoconstrição induzida pelo LTD<sub>4</sub> inalado. A broncodilatação foi observada no prazo de 2 horas da administração oral. O efeito broncodilatador causado por um agonista beta foi aditivo ao causado pelo montelukaste. O tratamento com montelukaste inibiu as fases precoce e tardia da broncoconstrição, devido a estimulação antigénica. O montelukaste diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico, dos doentes adultos e pediátricos comparativamente com o placebo. Num estudo separado, o tratamento com montelukaste diminuiu significativamente o número de eosinófilos das vias respiratórias (conforme medições da expectoração). Em doentes adultos e pediátricos de 2 a 14 anos de idade, o montelukaste, em comparação com o placebo, diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico, enquanto se verificavam melhorias no controlo clínico da asma.

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

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

Num estudo em doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade com a duração de 8 semanas, 5 mg de montelukaste tomado uma vez por dia, melhorou significativamente a função respiratória em comparação com o placebo (alterações do VEMS em relação aos valores basais: 8,71% vs 4,16%; alterações do DEMI matinal em relação aos valores basais: 27,9 L/min vs 17,8 L/min), e promoveu uma diminuição no uso de agonistas beta “usados quando necessário” (-11,7% vs +8,2% em relação aos valores basais).

Num estudo com duração de 12 meses que comparou a eficácia do montelukaste com a da fluticasona inalada no controlo da asma em doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade com asma persistente ligeira, o montelukaste não foi inferior à fluticasona no aumento da percentagem de dias sem recurso a terapêutica de resgate (DSRTR), o parâmetro de avaliação primário. Calculando a média sobre o período de 12 meses de tratamento, a percentagem de DSRTR aumentou de 61,6 para 84,0 no grupo do montelukaste e de 60,9 para 86,7 no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos no aumento médio de mínimos quadrados (MQ) na percentagem de DSRTR foi estatisticamente significativa (de -2,8 com um IC 95% de -4,7; -0,9), mas dentro do limite pré-definido para não ser clinicamente inferior.

Quer o montelukaste, quer a fluticasona também melhoraram o controlo da asma no que se refere a parâmetros de avaliação secundários avaliados durante o período de 12 meses de tratamento: O VEMS aumentou de 1,83 l para 2,09 l no grupo do montelukaste e de 1,85 l para 2,14 l no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos no aumento médio de MQ no VEMS foi de -0,02 l com um IC 95% de -0,06; 0,02. O aumento médio relativamente ao valor inicial em % estimada de VEMS foi de 0,6 % no grupo de tratamento do montelukaste e de 2,7% no grupo de tratamento da fluticasona. A diferença nas médias de MQ para a variação relativamente ao valor inicial na % estimada de VEMS foi significativa: -2,2% com um IC 95% de -3,6; -0,7.

A percentagem de dias com utilização de agonistas beta diminuiu de 38,0 para 15,4 no grupo do montelukaste e de 38,5 para 12,8 no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos nas médias de MQ



para a percentagem de dias com utilização de agonistas beta foi significativa: 2,7 com um IC 95 % de 0,9; 4,5.

A percentagem de doentes com um ataque de asma (sendo um ataque de asma definido por um período de agravamento da asma que necessita de tratamento com esteróides orais, uma visita não planeada ao consultório médico, uma visita ao serviço de urgência ou hospitalização) foi de 32,2 no grupo do montelucaste e de 25,6 no grupo da fluticasona; sendo a razão de vantagem (IC 95%) significativa: igual a 1,38 (1,04; 1,84).

A percentagem de doentes com utilização de corticosteróides sistémicos (sobretudo orais) durante o período de estudo foi de 17,8% no grupo do montelucaste e de 10,5% no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos nas médias de MQ foi significativa: 7,3% com um IC 95% de 2,9; 11,7. Num estudo de 12 semanas, controlado com placebo em doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade, 4 mg de montelucaste, uma vez por dia melhorou os parâmetros de controlo da asma, em comparação com o placebo, independentemente do uso de terapêutica de controlo concomitante (corticosteróides inalados/nebulizados ou cromoglicato de sódio inalado/nebulizado). Sessenta por cento dos doentes não estavam sob qualquer outra terapêutica de controlo. O montelucaste melhorou significativamente os sintomas diurnos (incluindo tosse, respiração difícil e ruidosa, dificuldades respiratórias e limitações da actividade) e os sintomas nocturnos, em comparação com o placebo. O montelucaste também diminuiu a utilização de agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” e a necessidade de recorrer a corticosteróides devido a agravamento da asma, em comparação com o placebo. Os doentes a tomar montelucaste permaneceram mais dias sem asma do que aqueles que tomaram placebo. Foi obtido efeito terapêutico após a primeira dose.

Num estudo de 12 meses, controlado com placebo em doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade com asma ligeira e exacerbações episódicas, o montelucaste 4 mg administrado uma vez por dia reduziu significativamente ( $p \leq 0,001$ ) a taxa anual de episódios de exacerbação (EE) de asma, em comparação com o placebo (respectivamente 1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE definidas por  $\geq 3$  dias consecutivos com sintomas diurnos com necessidade de utilização de agonistas beta, ou de corticosteróides (orais ou inalados), ou de hospitalização para tratamento da asma]. A percentagem de redução na taxa anual de EE foi de 31,9% com um IC 95% de 16,9; 44,1.

A eficácia do montelucaste é suportada em doentes pediátricos dos 6 meses aos 2 anos de idade através da extrapolação da eficácia demonstrada em doentes asmáticos com idade igual ou superior a 2 anos, e com base nos semelhantes dados farmacocinéticos, assim como no pressuposto de que a evolução da doença, a patofisiologia e o efeito do medicamento são substancialmente semelhantes nestas populações.

Foi demonstrada num estudo com adultos com a duração de 12 semanas uma redução significativa da broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) (queda máxima do VEMS 22,33% para o montelucaste vs 32,40% para o placebo; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 44,22 minutos vs 60,64 minutos). Este efeito foi consistente ao longo do período de 12 semanas do estudo. A redução do BIE foi também demonstrada num estudo de curta duração em doentes pediátricos de 6 a 14 anos (queda máxima do VEMS 18,27% vs 26,11%; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 17,76 minutos vs 27,98 minutos). O efeito em ambos os estudos foi demonstrado no final do intervalo da dose diária.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção.** O montelucaste é rapidamente absorvido após administração oral. Para o comprimido revestido de 10 mg, as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) são em média conseguidas em 3 horas ( $T_{max}$ ) após administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é em média de 64%. A biodisponibilidade oral e a  $C_{max}$  não são influenciadas por uma refeição comum. A segurança e

eficácia foram demonstradas em estudos clínicos em que o comprimido revestido de 10 mg foi administrado independentemente do horário de refeições.

Para o comprimido para mastigar de 5 mg, a  $C_{max}$  é atingida 2 horas após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é, em média, de 73% e desce para 63% com uma refeição comum.

Após administração do comprimido para mastigar de 4 mg a doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade em jejum, a  $C_{max}$  é atingida 2 horas após a administração. A  $C_{max}$  média é 66 % superior, enquanto que a  $C_{min}$  média é inferior à dos adultos a tomar o comprimido de 10 mg.

A formulação de granulado de 4 mg é bioequivalente à do comprimido para mastigar de 4 mg, quando administrada em jejum a adultos. Em doentes pediátricos dos 6 meses aos 2 anos de idade, a  $C_{máx}$  é atingida 2 horas após a administração da formulação de granulado de 4 mg. A  $C_{máx}$  é quase 2 vezes superior à dos adultos que tomam o comprimido de 10 mg. A administração do granulado com de puré de maçã ou com uma refeição normal rica em gorduras não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do montelucaste, tal como determinado pela AUC (respectivamente de 1225,7 vs 1223,1 ng.h/ml com e sem puré de maçã, e respectivamente de 1191,8 vs 1148,5 ng.h/ml com e sem uma refeição normal rica em gorduras.

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

*Biotransformação.* O montelucaste é extensamente metabolizado. Em estudos com doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas de metabolitos do montelucaste são indetectáveis na fase de equilíbrio, quer em adultos, quer em crianças.

Estudos *in vitro*, usando microssomas de fígado humano, indicam que os citocromos P450 3A4, 2A6 e 2C9 estão envolvidos no metabolismo do montelucaste. Com base em outros resultados *in vitro*, obtidos com microssomas de fígado humano, conclui-se que concentrações plasmáticas terapêuticas de montelucaste não inibem os citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. A contribuição dos metabolitos para o efeito terapêutico do montelucaste é mínima.

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

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicidade animal, foram observadas no plasma ligeiras alterações bioquímicas de ALT, glicose, fósforo e triglicéridos, de natureza transitória. Os sinais de toxicidade animal foram: aumento de excreção de saliva, sintomas gastro-intestinais, fezes moles e desequilíbrio iónico. Estes

fenómenos ocorreram com doses >17 vezes a exposição sistémica verificada com a dose clínica. Em macacos, os efeitos adversos apareceram com doses de 150 mg/Kg/dia (> 232 vezes a exposição sistémica verificada com a dose clínica). Em estudos com animais, montelucaste não afectou a fertilidade nem a capacidade reprodutiva com uma exposição sistémica que excedeu 24 vezes a exposição sistémica clínica. Verificou-se uma ligeira redução no peso corporal das crias no estudo de fertilidade feminina efectuado em ratos com doses de 200 mg/kg/dia (>69 vezes a exposição sistémica clínica). Em estudos com coelhos, verificou-se uma maior incidência de ossificação incompleta, em comparação com os controlos dos outros animais, com uma dose sistémica >24 vezes a exposição sistémica clínica vista com doses clínicas. Não foram verificadas anomalias em ratos. Foi demonstrado que o montelucaste atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno de animais.

Não ocorreram mortes após uma administração oral única de montelucaste sódico em doses até 5000 mg/kg, em murganhos e ratos (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> em murganhos e ratos, respectivamente) que corresponde à dose máxima testada. Esta dose é equivalente a 25.000 vezes a dose diária recomendada no adulto humano (com base num peso de 50 kg do doente adulto).

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Manitol  
Hidroxipropilcelulose (E 463)  
Estearato de magnésio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalado em saqueta de polietileno/alumínio/poliéster em:  
Embalagens de: 7, 20, 28 e 30 saquetas.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido para mastigar contém montelucaste sódico, equivalente a 4 mg de montelucaste.

*Excipiente:* 1,2 mg de aspartamo (E 951) por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido para mastigar.

Cor de rosa, oval, com forma bi-convexa, com SINGULAIR gravado numa face e MSD 711 na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

SINGULAIR está indicado no tratamento da asma como terapêutica adjuvante nos doentes dos 2 aos 5 anos de idade com asma persistente ligeira a moderada, controlados de forma inadequada com corticosteróides inalados e nos quais os agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” não proporcionam o controlo clínico adequado da asma.

SINGULAIR pode também ser uma alternativa ao tratamento com doses baixas de corticosteróides inalados em doentes dos 2 aos 5 anos de idade com asma persistente ligeira sem história recente de ataques de asma graves que necessitam de utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar os corticosteróides inalados (ver secção 4.2).

SINGULAIR está também indicado na profilaxia da asma a partir dos 2 anos de idade quando a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento destina-se a ser administrado a crianças sob a supervisão de adultos. Para as crianças com dificuldades em tomar o comprimido para mastigar, encontra-se disponível a formulação de granulado (consultar o RCM do SINGULAIR 4 mg granulado). A posologia para doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade é de um comprimido para mastigar de 4 mg, tomado diariamente à noite. Se tomado com alimentos, SINGULAIR deverá ser administrado 1 hora antes ou 2 horas depois dos alimentos. Não são necessários acertos posológicos neste grupo etário. A formulação de SINGULAIR 4 mg comprimido para mastigar não é recomendada em crianças com menos de 2 anos de idade.

*Recomendações gerais.* O efeito terapêutico de SINGULAIR nos parâmetros de controlo da asma ocorre nas 24 horas após a administração. Os doentes devem ser advertidos para continuarem a tomar SINGULAIR mesmo que a asma esteja controlada, assim como nos períodos de agravamento.

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal ou disfunção hepática ligeira a moderada. Não existem dados sobre doentes com disfunção hepática grave. A posologia é igual em doentes do sexo masculino e do sexo feminino.

*SINGULAIR como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados de baixa dosagem na asma persistente ligeira:*

O montelucaste não é recomendado em monoterapia em doentes com asma persistente moderada. A utilização de montelucaste como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados de baixa dosagem em crianças com asma persistente ligeira só deve ser considerada em doentes sem história recente de ataques de asma graves que exigiram utilização de corticosteróides orais, e que tenham demonstrado não serem capazes de utilizar os corticosteróides inalados (ver secção 4.1). A asma persistente ligeira é definida por sintomas asmáticos que ocorrem mais do que uma vez por semana mas menos do que uma vez por dia, sintomas nocturnos mais do que duas vezes por mês mas menos do que uma vez por semana, função pulmonar normal entre os episódios. Se não se alcançar o controlo satisfatório da asma na visita de acompanhamento (geralmente no prazo de um mês), deve ser avaliada a necessidade de uma terapêutica anti-inflamatória diferente ou adicional com base no esquema terapêutico para o tratamento da asma. Os doentes devem ser periodicamente avaliados em relação ao seu controlo da asma.

*SINGULAIR como profilaxia da asma para doentes dos 2 aos 5 anos de idade em que a componente predominante é a broncoconstrição induzida pelo exercício:*

Em doentes dos 2 aos 5 anos de idade, a broncoconstrição induzida pelo exercício pode ser a manifestação predominante de asma persistente que necessita de tratamento com corticosteróides inalados. Os doentes devem ser avaliados após 2 a 4 semanas de tratamento com montelucaste. Se não se obtiver uma resposta satisfatória, deve ser considerada uma terapêutica adicional ou diferente.

*Terapêutica com SINGULAIR relacionada com outros tratamentos da asma*

Quando o tratamento com SINGULAIR é usado como terapêutica adjuvante aos corticosteróides inalados, o SINGULAIR não deve substituir de forma abrupta os corticosteróides inalados. (ver secção 4.4).

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg estão disponíveis para adultos com idade igual ou superior a 15 anos.

Os comprimidos para mastigar de 5 mg estão disponíveis para doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade.

O granulado de 4 mg está disponível para doentes pediátricos dos 6 meses aos 5 anos de idade.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Os doentes devem ser informados de que nunca devem usar montelucaste administrado por via oral para tratar ataques agudos de asma, e que devem manter disponíveis os habituais medicamentos de recurso apropriados. Se ocorrer um ataque agudo, deverá ser usado um agonista beta de actuação rápida. Os doentes devem contactar o médico o mais depressa possível, caso necessitem de mais inalações deste agonista beta do que as habituais.

O montelucaste não deve substituir de forma abrupta os corticosteróides inalados ou de administração oral.

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

Em casos raros, doentes em tratamento com medicamentos anti-asmáticos, incluindo o montelucaste, podem apresentar eosinofilia sistémica, por vezes com sinais clínicos de vasculite consistente com a síndrome de Churg-Strauss, uma situação que é normalmente tratada com corticosteróides sistémicos. Estes casos foram geralmente associados, embora nem sempre, a redução ou interrupção da terapêutica com corticosteróides orais. Não pode ser excluída, nem comprovada, a possibilidade dos antagonistas receptores leucotrienos estarem associados ao aparecimento da síndrome de Churg-Strauss. Os médicos devem estar atentos para a ocorrência nos seu doentes de eosinofilia, exantema vasculítico,

agravamento dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas, e/ou neuropatia. Os doentes que desenvolverem estes sintomas devem ser reanalisados e os seus esquemas de tratamento avaliados.

SINGULAIR contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Os doentes com fenilcetonúria devem ter em consideração que cada comprimido para mastigar de 4 mg contém uma quantidade equivalente a 0,674 mg de fenilalanina.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

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

A área sob a curva de concentração plasmática (AUC) de montelucaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos sob co-administração de fenobarbital. Dado que o montelucaste é metabolizado pelo CYP 3A4, dever-se-á ter precaução, particularmente nas crianças, quando o montelucaste for co-administrado com indutores do CYP3A4, tais como fenitoína, fenobarbital e rifampicina.

Estudos *in vitro* demonstraram que o montelucaste é um potente inibidor do CYP 2C8. No entanto, resultados de um estudo clínico sobre interações medicamentosas com montelucaste e rosiglitazona (um substrato específico representativo dos medicamentos primariamente metabolizados pelo CYP2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe o CYP2C8 *in vivo*. Consequentemente, não se prevê que o montelucaste altere de forma marcante o metabolismo de medicamentos metabolizados por esta enzima (por ex., paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida).

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### *Utilização durante a gravidez*

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

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

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

##### *Utilização durante o aleitamento*

Estudos em ratos demonstraram que o montelucaste é excretado no leite (ver secção 5.3). Não se sabe se o montelucaste é excretado no leite humano.

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

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

Não se espera que o montelucaste afecte a capacidade dos doentes para conduzir veículos ou utilizar máquinas. Contudo, em casos muito raros, foi notificada sonolência ou tonturas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

- comprimidos de 10 mg revestidos por película, em aproximadamente 4.000 doentes adultos com idade igual ou superior a 15 anos

- comprimidos para mastigar de 5 mg, em aproximadamente 1.750 doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade, e
- comprimidos para mastigar de 4 mg, em 851 doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade.

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

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Doentes Adultos 15 ou mais anos de idade (dois estudos de 12 semanas; n=795)</b>	<b>Doentes Pediátricos 6 a 14 anos de idade (um estudo de 8 semanas; n=201) (dois estudos de 56 semanas; n=615)</b>	<b>Doentes Pediátricos 2 a 5 anos de idade (um estudo de 12 semanas; n=461) (um estudo de 48 semanas; n=278)</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	cefaleias	cefaleias	
<b>Doenças gastrointestinais</b>	dor abdominal		dor abdominal
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			sede

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

Cumulativamente, 502 doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade foram tratados com montelucaste por um período de pelo menos 3 meses, 338 durante 6 meses ou mais e 534 doentes durante 12 meses ou mais. O perfil de segurança nestes doentes também não se alterou com o tratamento prolongado.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas na utilização pós-comercialização:

**Doenças do sangue e do sistema linfático:** aumento da tendência hemorrágica

**Doenças do sistema imunitário:** reacções de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e infiltração eosinofílica hepática

**Perturbações do foro psiquiátrico:** sonhos anómalos incluindo pesadelos, alucinações, insónia, hiperactividade psicomotora (incluindo irritabilidade, nervosismo, agitação incluindo comportamento agressivo e tremores), depressão, ideação e comportamento suicidas (tendência para o suicídio) em casos muito raros

**Doenças do sistema nervoso:** tonturas, sonolência, parestesia/hipoestesia, convulsões

**Cardiopatias:** palpitações

**Doenças gastrointestinais:** diarreia, xerostomia, dispepsia, náuseas, vómitos

**Afecções hepatobiliares:** níveis aumentados das transaminases séricas (AST e ALT), hepatite colestática

**Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** angioedema, contusões, urticária, prurido, erupções cutâneas, eritema nodoso

**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** artralgia, mialgia incluindo câibras musculares

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:** astenia/fadiga, mal-estar, edema.

Foram notificados casos muito raros de Síndrome de Churg-Strauss (CSS) durante o tratamento com montelucaste em doentes asmáticos (ver secção 4.4).



## 4.9 Sobredosagem

Não está disponível informação específica sobre o tratamento da sobredosagem de montelucaste. Em estudos na asma crónica, o montelucaste foi administrado a doentes em doses até 200 mg/dia, até 22 semanas, e em estudos de curto prazo, até 900 mg/dia, por períodos aproximados de uma semana, sem experiências adversas de importância clínica.

Houve notificações de sobredosagem aguda na experiência pós-comercialização e nos estudos clínicos com montelucaste. Estas incluem notificações em adultos e crianças com uma dose de 1000 mg (aproximadamente 61 mg/kg numa criança de 42 meses). Os resultados clínicos e laboratoriais observados foram consistentes com o perfil de segurança em adultos e em doentes pediátricos. Não ocorreram experiências adversas na maioria das notificações de sobredosagem. As experiências adversas que ocorreram mais frequentemente foram consistentes com o perfil de segurança do montelucaste e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleias, vômitos e hiperactividade psicomotora.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

**Grupo farmacoterapêutico:** Antagonistas dos receptores dos leucotrienos  
**Código ATC:** R03D C03

Os cisteínil-leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) são potentes agentes inflamatórios eicosanóides, libertados por várias células, incluindo os mastócitos e os eosinófilos. Estes importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se a receptores dos cisteínil-leucotrienos (Cys LT) que se encontram nas vias respiratórias humanas e exercem actividade nas vias respiratórias, incluindo broncoconstrição, secreção de muco, permeabilidade vascular e mobilização de eosinófilos.

O montelucaste é um composto activo por via oral que se liga com alta afinidade e selectividade ao receptor Cys LT<sub>1</sub>. Nos estudos clínicos, doses tão baixas quanto 5 mg de montelucaste inibem a broncoconstrição induzida pelo LTD<sub>4</sub> inalado. A broncodilatação foi observada no prazo de 2 horas da administração oral. O efeito broncodilatador causado por um agonista beta foi aditivo ao causado pelo montelucaste. O tratamento com montelucaste inibiu as fases precoce e tardia da broncoconstrição devido a estimulação antigénica. O montelucaste diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico dos doentes adultos e pediátricos comparativamente com o placebo. Num estudo separado, o tratamento com montelucaste diminuiu significativamente o número de eosinófilos das vias respiratórias (conforme medições da expectoração). Em doentes adultos e pediátricos de 2 a 14 anos de idade, o montelucaste, em comparação com o placebo, diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico, enquanto se verificavam melhorias no controlo clínico da asma.

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

Estudos em adultos demonstraram a capacidade aditiva de efeitos clínicos de montelucaste com os corticosteróides inalados (alteração percentual em relação aos valores basais para a beclometasona inalada e montelucaste vs beclometasona isolada, respectivamente para VEMS: 5,43% vs 1,04%; uso de agonistas beta: - 8,70% vs 2,64%). Comparado com a beclometasona inalada (200 microgramas duas vezes por dia, com câmara expansora), o montelucaste demonstrou uma resposta inicial mais rápida, embora na totalidade das 12 semanas do estudo a beclometasona tivesse um efeito terapêutico

global, em média, superior (alteração percentual em relação aos valores basais para o montelucaste vs a beclometasona, respectivamente para VEMS: 7,49% vs 13,3%; uso de agonistas beta: -28,28% vs -43,89%). Contudo, comparativamente com a beclometasona, uma elevada percentagem dos doentes tratados com montelucaste teve respostas clínicas semelhantes. (Por exemplo, 50% dos doentes tratados com beclometasona conseguiram uma melhoria de VEMS de aproximadamente 11% ou mais em relação ao valor basal, enquanto que cerca de 42% dos doentes tratados com montelucaste conseguiram a mesma resposta).

Num estudo de 12 semanas, controlado com placebo em doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade, 4 mg de montelucaste, uma vez por dia melhorou os parâmetros de controlo da asma, em comparação com o placebo, independentemente do uso de terapêutica de controlo concomitante (corticosteróides inalados/nebulizados ou cromoglicato de sódio inalado/nebulizado). Sessenta por cento dos doentes não estavam sob qualquer outra terapêutica de controlo. O montelucaste melhorou significativamente os sintomas diurnos (incluindo tosse, respiração difícil e ruidosa, dificuldades respiratórias e limitações da actividade) e os sintomas nocturnos, em comparação com o placebo. O montelucaste também diminuiu a utilização de agonistas beta de actuação rápida “usados quando necessário” e a necessidade de recorrer a corticosteróides devido a agravamento da asma, em comparação com o placebo. Os doentes a tomar montelucaste permaneceram mais dias sem asma do que aqueles que tomaram placebo. Foi obtido efeito terapêutico após a primeira dose.

Num estudo de 12 meses, controlado com placebo em doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade com asma ligeira e exacerbações episódicas, o montelucaste 4 mg administrado uma vez por dia reduziu significativamente ( $p \leq 0,001$ ) a taxa anual de episódios de exacerbação (EE) de asma, em comparação com o placebo (respectivamente 1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE definidas por  $\geq 3$  dias consecutivos com sintomas diurnos com necessidade de utilização de agonistas beta, ou de corticosteróides (orais ou inalados), ou de hospitalização para tratamento da asma]. A percentagem de redução na taxa anual de EE foi de 31,9% com um IC 95% de 16,9; 44,1.

Num estudo em doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade com a duração de 8 semanas, 5 mg de montelucaste tomado uma vez por dia, melhorou significativamente a função respiratória em comparação com o placebo (alterações do VEMS em relação aos valores basais: 8,71% vs 4,16%; alterações do DEMI matinal em relação aos valores basais: 27,9 L/min vs 17,8 L/min), e promoveu uma diminuição no uso de agonistas beta “usados quando necessário” (-11,7% vs +8,2% em relação aos valores basais).

Num estudo com duração de 12 meses que comparou a eficácia do montelucaste com a da fluticasona inalada no controlo da asma em doentes pediátricos dos 6 aos 14 anos de idade com asma persistente ligeira, o montelucaste não foi inferior à fluticasona no aumento da percentagem de dias sem recurso a terapêutica de resgate (DSRTR), o parâmetro de avaliação primário. Calculando a média sobre o período de 12 meses de tratamento, a percentagem de DSRTR aumentou de 61,6 para 84,0 no grupo do montelucaste e de 60,9 para 86,7 no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos no aumento médio de mínimos quadrados (MQ) na percentagem de DSRTR foi estatisticamente significativa (de -2,8 com um IC 95% de -4,7; -0,9), mas dentro do limite pré-definido para não ser clinicamente inferior.

Quer o montelucaste, quer a fluticasona também melhoraram o controlo da asma no que se refere a parâmetros de avaliação secundários avaliados durante o período de 12 meses de tratamento: O VEMS aumentou de 1,83 l para 2,09 l no grupo do montelucaste e de 1,85 l para 2,14 l no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos no aumento médio de MQ no VEMS foi de -0,02 l com um IC 95% de -0,06; 0,02. O aumento médio relativamente ao valor inicial em % estimada de VEMS foi de 0,6 % no grupo de tratamento do montelucaste e de 2,7% no grupo de tratamento da fluticasona. A diferença nas médias de MQ para a variação relativamente ao valor inicial na % estimada de VEMS foi significativa: -2,2% com um IC 95% de -3,6; -0,7.

A percentagem de dias com utilização de agonistas beta diminuiu de 38,0 para 15,4 no grupo do montelucaste e de 38,5 para 12,8 no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos nas médias de MQ para a percentagem de dias com utilização de agonistas beta foi significativa: 2,7 com um IC 95 % de 0,9; 4,5.

A percentagem de doentes com um ataque de asma (sendo um ataque de asma definido por um período de agravamento da asma que necessita de tratamento com esteróides orais, uma visita não planeada ao consultório médico, uma visita ao serviço de urgência ou hospitalização) foi de 32,2 no grupo do montelucaste e de 25,6 no grupo da fluticasona; sendo a razão de vantagem (IC 95%) significativa: igual a 1,38 (1,04; 1,84).

A percentagem de doentes com utilização de corticosteróides sistémicos (sobretudo orais) durante o período de estudo foi de 17,8% no grupo do montelucaste e de 10,5% no grupo da fluticasona. A diferença entre grupos nas médias de MQ foi significativa: 7,3% com um IC 95% de 2,9; 11,7.

Foi demonstrada num estudo com adultos com a duração de 12 semanas uma redução significativa da broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) (queda máxima do VEMS 22,33% para o montelucaste vs 32,40% para o placebo; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 44,22 minutos vs 60,64 minutos). Este efeito foi consistente ao longo do período de 12 semanas do estudo. A redução do BIE foi também demonstrada num estudo de curta duração em doentes pediátricos de 6 a 14 anos (queda máxima do VEMS 18,27% vs 26,11%; tempo de recuperação dentro de 5% dos valores basais VEMS 17,76 minutos vs 27,98 minutos). O efeito em ambos os estudos foi demonstrado no final do intervalo da dose diária.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção.** O montelucaste é rapidamente absorvido após administração oral. Para o comprimido revestido de 10 mg, as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) são conseguidas em 3 horas ( $T_{m\acute{a}x}$ ) após administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é em média de 64%. A biodisponibilidade oral e a  $C_{m\acute{a}x}$  não são influenciadas por uma refeição comum. A segurança e eficácia foram demonstradas em estudos clínicos em que o comprimido revestido de 10 mg foi administrado independentemente do horário de refeições.

Para o comprimido para mastigar de 5 mg, a  $C_{m\acute{a}x}$  é atingida 2 horas após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral é, em média, de 73% e desce para 63% com uma refeição comum.

Após administração do comprimido para mastigar de 4 mg a doentes pediátricos dos 2 aos 5 anos de idade em jejum, a  $C_{m\acute{a}x}$  é atingida 2 horas após a administração. A  $C_{m\acute{a}x}$  média é 66 % superior, enquanto que a  $C_{m\acute{i}n}$  média é inferior à dos adultos a tomar o comprimido de 10 mg.

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

**Biotransformação.** O montelucaste é extensamente metabolizado. Em estudos com doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas de metabolitos do montelucaste são indetectáveis na fase de equilíbrio, quer em adultos, quer em crianças.

Estudos *in vitro*, usando microssomas de fígado humano, indicam que os citocromos P450 3A4, 2A6 e 2C9 estão envolvidos no metabolismo do montelucaste. Com base em outros resultados *in vitro*, obtidos com microssomas de fígado humano, conclui-se que concentrações plasmáticas terapêuticas de montelucaste não inibem os citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6. A contribuição dos metabolitos para o efeito terapêutico do montelucaste é mínima.

**Eliminação.** A depuração plasmática do montelucaste é, em média, de 45 ml/min, em adultos saudáveis. Após uma dose de montelucaste radiomarcado, 86% da radioactividade é recuperada nas

fezes de 5 dias e é recuperada na urina < 0,2%. Combinados com estimativas da biodisponibilidade oral, estes dados indicam que o montelucaste e os seus metabolitos são quase exclusivamente excretados por via biliar.

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

Não ocorreram mortes após uma administração oral única de montelucaste sódico em doses até 5000 mg/kg, em murganhos e ratos (15.000 mg/m<sup>2</sup> e 30.000 mg/m<sup>2</sup> em murganhos e ratos, respectivamente) que corresponde à dose máxima testada. Esta dose é equivalente a 25.000 vezes a dose diária recomendada no adulto humano (com base num peso de 50 kg do doente adulto).

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Manitol  
Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose (E 463)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Croscarmelose sódica  
Aroma de cereja  
Aspartamo (E 951)  
Estearato de magnésio.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalado em blister de poliamida/PVC/alumínio em:

Blisters em embalagens de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 comprimidos.

Blisters (doses unitárias), em embalagens de: 49, 50 e 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****SINGULAIR 4 mg granulado – Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SINGULAIR 4 mg granulado  
montelukaste  
Para crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Uma saqueta de granulado contém montelukaste sódico, equivalente a 4 mg de montelukaste.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado  
7 x 1 saqueta  
20 x 1 saqueta  
28 x 1 saqueta  
30 x 1 saqueta

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

SINGULAIR 4 mg granulado



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SINGULAIR 4 mg granulado - Saqueta**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SINGULAIR 4 mg granulado  
montelukaste

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 saqueta

**6. OUTRAS**

{Name of the Marketing Authorisation Holder}  
[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****SINGULAIR 4 mg comprimidos – Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar  
montelucaste  
Para crianças dos 2 aos 5 anos de idade

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Um comprimido para mastigar contém montelucaste sódico, equivalente a 4 mg de montelucaste.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém aspartamo (E 951). Para informações adicionais, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 comprimidos para mastigar.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

SINGULAIR 4 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**SINGULAIR 4 mg, - blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

SINGULAIR 4 mg comprimido para mastigar  
montelucaste

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### SINGULAIR 4 mg Granulado montelukaste

**Leia atentamente este folheto antes da sua criança tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para a sua criança. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste folheto:**

1. O que é SINGULAIR e para que é utilizado
2. Antes de SINGULAIR ser tomado
3. Como tomar SINGULAIR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SINGULAIR
6. Outras informações

#### **1. O QUE É SINGULAIR E PARA QUE É UTILIZADO**

SINGULAIR é um medicamento do grupo dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos, que bloqueia as substâncias denominadas leucotrienos. Os leucotrienos são responsáveis pelo estreitamento e inchaço das vias respiratórias dos pulmões. Através do bloqueio dos leucotrienos, SINGULAIR melhora os sintomas da asma e ajuda a controlar a asma.

O médico receitou SINGULAIR para tratar a asma da sua criança, prevenindo os sintomas asmáticos durante o dia e a noite.

- SINGULAIR é usado no tratamento de doentes dos 6 meses aos 5 anos de idade que não estão controlados, de forma adequada, com a medicação que usam, e necessitam de terapêutica adicional.
- SINGULAIR pode também ser usado como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados em doentes dos 2 aos 5 anos que não tenham tomado recentemente corticosteróides por via oral para a asma e que tenham demonstrado não serem capazes de usar os corticosteróides inalados.
- SINGULAIR ajuda ainda a prevenir o estreitamento das vias respiratórias, que se desencadeia após o esforço físico em doentes a partir dos 2 anos de idade.

O médico decidirá como deve ser usado o SINGULAIR, dependendo dos sintomas e da gravidade da asma da sua criança.

#### **O que é a asma?**

A asma é uma doença de longa duração.

A asma inclui:

- dificuldade em respirar devido ao estreitamento das vias respiratórias. Este estreitamento das vias respiratórias piora e melhora conforme as diversas situações.
- vias respiratórias sensíveis que reagem a várias coisas, como ao fumo de cigarro, ao pólen, ao ar frio ou ao exercício.
- inchaço (inflamação) das paredes das vias respiratórias.

Os sintomas da asma incluem: Tosse, respiração difícil e ruidosa e sensação de aperto no peito.

## **2. ANTES DE SINGULAIR SER TOMADO**

Informe o seu médico sobre quaisquer problemas de saúde ou alergias actuais ou passados da sua criança.

### **Não dê SINGULAIR à sua criança caso ela tenha**

- alergia (hipersensibilidade) ao montelucaste ou a qualquer outro componente de SINGULAIR (ver 6. OUTRAS INFORMAÇÕES).

### **Tome especial cuidado com SINGULAIR**

- Se a asma ou a respiração da sua criança piorarem, contacte o médico imediatamente.
- SINGULAIR administrado por via oral não se destina a tratar ataques agudos de asma. Se ocorrer um ataque, deve seguir as instruções do seu médico. Tenha sempre consigo o medicamento inalado que usa para os ataques de asma da sua criança.
- É importante que a sua criança tome toda a medicação para a asma prescrita pelo médico. SINGULAIR não deve ser usado em vez de outros medicamentos que o médico tenha prescrito para a asma da sua criança.
- Se a sua criança estiver a tomar medicamentos para a asma, tenha em atenção que deverá consultar o médico se ela desenvolver um conjunto de sintomas, que incluem um estado semelhante a gripe, sensação de dormência e picadas nos braços ou pernas, agravamento de sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.
- Não dê à sua criança ácido acetilsalicílico (aspirina) ou medicamentos anti-inflamatórios (também conhecidos como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides ou AINEs) se estes agravarem a sua asma.

### **Tomar SINGULAIR com outros medicamentos**

Alguns medicamentos podem afectar o modo de actuação de SINGULAIR. SINGULAIR pode afectar o modo de actuação de outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Antes da sua criança começar a tomar SINGULAIR, informe o seu médico se está a tomar os seguintes medicamentos:

- fenobarbital (usado no tratamento da epilepsia)
- fenitoína (usado no tratamento da epilepsia)
- rifampicina (usado no tratamento da tuberculose e de outras infecções)

### **Tomar SINGULAIR com alimentos e bebidas**

SINGULAIR 4 mg granulado pode ser tomado independentemente do horário das refeições.

### **Gravidez e aleitamento**

Esta subsecção não é aplicável para o SINGULAIR 4 mg granulado, uma vez que se destina à utilização em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade. No entanto, a informação seguinte é relevante para a substância activa, montelucaste.

### *Utilização na gravidez*

Mulheres grávidas ou que pretendem engravidar devem consultar o seu médico antes de tomar SINGULAIR. O médico avaliará se pode tomar SINGULAIR durante este período.

### *Utilização durante o aleitamento*

Não se sabe se SINGULAIR aparece no leite materno. Caso pretenda amamentar ou já esteja a amamentar, deve consultar o seu médico antes de tomar SINGULAIR.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Esta subsecção não é aplicável para o SINGULAIR 4 mg granulado, uma vez que se destina à utilização em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade. No entanto, a informação seguinte é relevante para a substância activa, montelucaste.

Não é provável que SINGULAIR afecte a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas em alguns doentes. Contudo, pode variar a forma como cada indivíduo reage à medicação. Alguns efeitos secundários (como tonturas e sonolência) que foram comunicados muito raramente com SINGULAIR, podem afectar a capacidade de alguns doentes para conduzir ou trabalhar com máquinas.

## **3. COMO TOMAR SINGULAIR**

- Este medicamento destina-se a ser administrado a crianças sob a supervisão de adultos.
- A sua criança deve tomar SINGULAIR todas as noites.
- Deve ser tomado mesmo quando a sua criança não tem sintomas ou mesmo que surja um ataque agudo de asma.
- A sua criança deve tomar SINGULAIR sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o médico da sua criança ou o farmacêutico se tiver dúvidas.
- Tomar por via oral

### **Em crianças dos 6 meses aos 5 anos de idade:**

Uma saqueta de SINGULAIR 4 mg granulado tomado por via oral todas as noites.

Enquanto a sua criança estiver a tomar SINGULAIR, certifique-se que não está a tomar outros medicamentos que contenham a mesma substância activa, o montelucaste.

Para crianças dos 6 meses aos 2 anos de idade está disponível o SINGULAIR 4 mg granulado. Para crianças dos 2 aos 5 anos de idade está disponível o SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar e SINGULAIR 4 mg granulado. A formulação de SINGULAIR 4 mg granulado não é recomendada para crianças com menos de 6 meses de idade.

### **Como devo administrar SINGULAIR granulado à minha criança?**

- Abra a saqueta somente no momento de utilizar.
- SINGULAIR granulado pode ser administrado:
  - directamente na boca;
  - OU numa colher misturado com alimentos moles frios ou à temperatura ambiente (por exemplo, puré de maçã, cenoura, arroz ou gelado).
- Misture todo o conteúdo de SINGULAIR granulado numa colherada de alimentos moles frios ou à temperatura ambiente, tendo o cuidado de garantir que a totalidade da dose é misturada com os alimentos.



- Certifique-se de que a criança toma de imediato a totalidade da mistura do granulado com os alimentos (no prazo de 15 minutos). **IMPORTANTE:** Nunca guarde a mistura do granulado com os alimentos para uma posterior utilização.
- O SINGULAIR granulado não se destina à dissolução em líquidos. No entanto, a sua criança poderá ingerir líquidos após engolir o granulado de SINGULAIR.
- O SINGULAIR granulado pode ser tomado independentemente do horário das refeições.

### **Se a sua criança tomar mais SINGULAIR do que deveria**

Contacte o médico da sua criança imediatamente para aconselhamento.

Não foram comunicados efeitos secundários na maioria das notificações de sobredosagem. Os sintomas mais frequentemente comunicados devido a sobredosagem em adultos e crianças incluíram dor abdominal, sonolência, sede, dor de cabeça, vômitos e hiperactividade.

### **Caso se tenha esquecido de dar SINGULAIR à sua criança**

Tomar SINGULAIR sempre de acordo com as indicações do médico. No entanto, se falhar uma dose, volte ao esquema normal de uma saqueta uma vez por dia.

Não dê à sua criança uma dose a dobrar para compensar uma dose que a sua criança se esqueceu de tomar.

### **Se a sua criança parar de tomar SINGULAIR**

SINGULAIR só pode tratar a asma da sua criança se ela continuar a tomá-lo. É importante que SINGULAIR continue a ser tomado durante o tempo que o médico considerar necessário, a fim de manter o controlo da asma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico da sua criança ou o farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, SINGULAIR pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Em estudos clínicos realizados com SINGULAIR 4 mg granulado, os efeitos secundários mais frequentemente comunicados (ocorrem em pelo menos 1 de 100 doentes e em menos de 1 em 10 doentes pediátricos tratados), que se pensa estarem relacionados com SINGULAIR foram:

- Diarreia
- Hiperactividade
- asma
- comichão e escamas na pele
- erupção cutânea

Adicionalmente, foram comunicados os seguintes efeitos secundários em estudos clínicos com SINGULAIR 10 mg comprimidos revestidos por película, SINGULAIR 5 mg comprimidos para mastigar ou SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar:

- dores abdominais
- dores de cabeça
- sede

Estes foram normalmente ligeiros e ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com SINGULAIR do que com placebo (comprimido sem medicamento).

Adicionalmente, durante o tempo de comercialização do medicamento, foram comunicados os seguintes efeitos:

- reacções alérgicas incluindo erupções cutâneas, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que podem provocar dificuldades a respirar ou engolir; irritação da pele e urticária
- cansaço, nervosismo, agitação incluindo comportamento agressivo, irritabilidade, tremores, depressão, pensamentos e actos suicidas (em casos muito raros), tonturas, sonolência, alucinações, sonhos anómalos incluindo pesadelos e sono agitado, dormência e picadas, convulsões
- mal-estar, dores musculares ou nas articulações, câibras musculares, boca seca, náuseas, vômitos, má digestão, diarreia, hepatite;
- aumento da tendência para hemorragias, nódos negros, pápulas vermelhas dolorosas sob a pele que aparecem mais frequentemente na região anterior da perna (eritema nodoso), palpitações
- inchaço

Em doentes asmáticos tratados com montelucaste, foram comunicados casos muito raros de um conjunto de sintomas semelhante a gripe, sensação de picadas ou dormência nos braços ou pernas, agravamento de sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea (síndrome de Churg-Strauss). Consulte o médico imediatamente caso apareça algum destes sintomas.

Peça ao médico ou farmacêutico mais informação sobre efeitos secundários. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o médico da sua criança ou o farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR SINGULAIR**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize SINGULAIR após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. Os dois primeiros algarismos indicam o mês, os quatro últimos algarismos indicam o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de SINGULAIR**

- A substância activa é o montelucaste. Cada saqueta de granulado contém montelucaste sódico que corresponde a 4 mg de montelucaste
- Os outros componentes são: Manitol, hidroxipropilcelulose (E463) e estearato de magnésio.

### **Qual o aspecto de SINGULAIR e conteúdo da embalagem**

O granulado de SINGULAIR 4 mg é branco.

Embalagens de 7, 20, 28 e 30 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

*Titular da Autorização de Introdução no Mercado*

[A ser completado nacionalmente]

*Fabricante*

[A ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Bulgária, Chipre, Estónia, Finlândia, Alemanha, Grécia, Islândia, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Portugal, Roménia, Eslovénia, Espanha, Suécia, Reino Unido.

SINGULAIR

Italy

MONTEGEN

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar montelucaste

**Leia atentamente este folheto antes da sua criança tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para a sua criança. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste folheto:**

1. O que é SINGULAIR e para que é utilizado
2. Antes de SINGULAIR ser tomado
3. Como tomar SINGULAIR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SINGULAIR
6. Outras informações

#### **1. O QUE É SINGULAIR E PARA QUE É UTILIZADO**

SINGULAIR é um medicamento do grupo dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos, que bloqueia as substâncias denominadas leucotrienos. Os leucotrienos são responsáveis pelo estreitamento e inchaço das vias respiratórias dos pulmões. Através do bloqueio dos leucotrienos, SINGULAIR melhora os sintomas da asma e ajuda a controlar a asma.

O médico receitou SINGULAIR para tratar a asma da sua criança, prevenindo os sintomas asmáticos durante o dia e a noite.

- SINGULAIR é usado no tratamento de doentes dos 2 aos 5 anos de idade que não estão controlados, de forma adequada, com a medicação que usam, e necessitam de terapêutica adicional.
- SINGULAIR pode também ser usado como tratamento alternativo aos corticosteróides inalados em doentes dos 2 aos 5 anos que não tenham tomado recentemente corticosteróides por via oral para a asma e que tenham demonstrado não serem capazes de usar os corticosteróides inalados.
- SINGULAIR ajuda ainda a prevenir o estreitamento das vias respiratórias, que se desencadeia após o esforço físico em doentes a partir dos 2 anos de idade.

O médico decidirá como deve ser usado o SINGULAIR, dependendo dos sintomas e da gravidade da asma da sua criança.

#### **O que é a asma?**

A asma é uma doença de longa duração.

A asma inclui:

- dificuldade em respirar devido ao estreitamento das vias respiratórias. Este estreitamento das vias respiratórias piora e melhora conforme as diversas situações.
- vias respiratórias sensíveis que reagem a várias coisas, como ao fumo de cigarro, ao pólen, ao ar frio ou ao exercício.
- inchaço (inflamação) das paredes das vias respiratórias.

Os sintomas da asma incluem: Tosse, respiração difícil e ruidosa e sensação de aperto no peito.

## **2. ANTES DE SINGULAIR SER TOMADO**

Informe o seu médico sobre quaisquer problemas de saúde ou alergias actuais ou passados da sua criança.

### **Não dê SINGULAIR à sua criança caso ela tenha**

- alergia (hipersensibilidade) ao montelucaste ou a qualquer outro componente de SINGULAIR (ver 6. OUTRAS INFORMAÇÕES).

### **Tome especial cuidado com SINGULAIR**

- Se a asma ou a respiração da sua criança piorarem, contacte o médico imediatamente.
- SINGULAIR administrado por via oral não se destina a tratar ataques agudos de asma. Se ocorrer um ataque, deve seguir as instruções do seu médico. Tenha sempre consigo o medicamento inalado que usa para os ataques de asma da sua criança.
- É importante que a sua criança tome toda a medicação para a asma receitada pelo médico. SINGULAIR não deve ser usado em vez de outros medicamentos que o médico tenha receitado para a asma da sua criança.
- Se a sua criança estiver a tomar medicamentos para a asma, tenha em atenção que deverá consultar o médico se ela desenvolver um conjunto de sintomas, que incluem um estado semelhante a gripe, sensação de dormência e picadas nos braços ou pernas, agravamento de sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea.
- Não dê à sua criança ácido acetilsalicílico (aspirina) ou medicamentos anti-inflamatórios (também conhecidos como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides ou AINEs) se estes agravarem a sua asma.

### **Tomar SINGULAIR com outros medicamentos**

Alguns medicamentos podem afectar o modo de actuação de SINGULAIR, ou SINGULAIR pode afectar o modo de actuação dos outros medicamentos que a sua criança toma.

Informe o médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Antes da sua criança começar a tomar SINGULAIR, informe o médico se está a tomar os seguintes medicamentos:

- fenobarbital (usado no tratamento da epilepsia)
- fenitoína (usado no tratamento da epilepsia)
- rifampicina (usado no tratamento da tuberculose e de outras infecções)

### **Tomar SINGULAIR com alimentos e bebidas**

SINGULAIR 4 mg, comprimidos para mastigar, não devem ser tomados com alimentos; deverá ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão dos alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Esta subsecção não é aplicável para o SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar, uma vez que se destinam à utilização em crianças dos 2 aos 5 anos de idade. No entanto, a informação seguinte é relevante para a substância activa, montelucaste.

### *Utilização na gravidez*

Mulheres grávidas ou que pretendem engravidar devem consultar o seu médico antes de tomar SINGULAIR. O médico avaliará se pode tomar SINGULAIR durante este período.

### *Utilização durante o aleitamento*

Não se sabe se SINGULAIR aparece no leite materno. Caso pretenda amamentar ou já esteja a amamentar, deve consultar o seu médico antes de tomar SINGULAIR.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Esta subsecção não é aplicável para o SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar, uma vez que se destinam à utilização em crianças dos 2 aos 5 anos de idade. No entanto, a informação seguinte é relevante para a substância activa, montelucaste.

Não é provável que SINGULAIR afecte a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, pode variar a forma como cada indivíduo reage à medicação. Alguns efeitos secundários (como tonturas e sonolência) que foram comunicados muito raramente com SINGULAIR, podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas em alguns doentes.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de SINGULAIR**

SINGULAIR comprimidos para mastigar, contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Se a sua criança sofre de fenilcetonúria (uma doença metabólica hereditária rara), deve ter em consideração que cada comprimido para mastigar de 4 mg contém fenilalanina (equivalente a 0,674 mg de fenilalanina por cada comprimido para mastigar de 4 mg).

## **3. COMO TOMAR SINGULAIR**

- Este medicamento destina-se a ser administrado a crianças sob a supervisão de adultos. Para as crianças com dificuldades em tomar o comprimido para mastigar, encontra-se disponível a formulação de granulado.
- A sua criança deve tomar apenas um comprimido de SINGULAIR uma vez por dia, de acordo com as instruções do médico.
- Deve ser tomado mesmo quando a sua criança não tem sintomas ou mesmo que surja um ataque agudo de asma.
- A sua criança deve tomar SINGULAIR sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o médico da sua criança ou o farmacêutico se tiver dúvidas.
- Tomar por via oral

### **Em crianças dos 2 aos 5 anos de idade:**

Um comprimido para mastigar de 4 mg por dia tomado à noite. SINGULAIR 4 mg, comprimido para mastigar, não deve ser tomado com alimentos; deverá ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da ingestão dos alimentos.

Enquanto a sua criança estiver a tomar SINGULAIR, certifique-se que ela não toma outros medicamentos que contenham a mesma substância activa, o montelucaste.

Para crianças dos 2 aos 5 anos de idade está disponível o SINGULAIR 4 mg, em comprimidos para mastigar e em granulado. Para crianças dos 6 aos 14 anos está disponível o SINGULAIR 5 mg, comprimidos para mastigar. SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

### **Se a sua criança tomar mais SINGULAIR do que deveria**

Contacte o médico da sua criança imediatamente para aconselhamento.

Não foram comunicados efeitos secundários na maioria das notificações de sobredosagem. Os sintomas mais frequentemente comunicados devido a sobredosagem em adultos e crianças incluíram dor abdominal, sonolência, sede, dor de cabeça, vômitos e hiperactividade.

### **Caso se tenha esquecido de dar SINGULAIR à sua criança**

Tomar SINGULAIR sempre de acordo com as indicações do médico. No entanto, se a sua criança falhar uma dose, volte ao esquema normal de um comprimido uma vez por dia.

Não dê à sua criança uma dose a dobrar para compensar uma dose que a sua criança se esqueceu de tomar.

### **Se a sua criança parar de tomar SINGULAIR**

SINGULAIR só pode tratar a asma da sua criança se ela continuar a tomá-lo.

É importante que a sua criança continue a tomar SINGULAIR durante o tempo que o médico considerar necessário, a fim de manter o controlo da asma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico da sua criança ou o farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, SINGULAIR pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Em estudos clínicos realizados com SINGULAIR 4 mg comprimidos para mastigar, os efeitos secundários mais frequentemente comunicados (ocorrem em pelo menos 1 de 100 doentes e em menos de 1 em 10 doentes pediátricos tratados) que se pensa estarem relacionados com SINGULAIR foram:

- dores abdominais
- sede

Adicionalmente, foram comunicados os seguintes efeitos secundários em estudos clínicos com SINGULAIR 10 mg comprimidos revestidos por película e SINGULAIR 5 mg comprimidos para mastigar:

- dores de cabeça

Estes foram normalmente ligeiros e ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com SINGULAIR do que com placebo (comprimido sem medicamento).

Adicionalmente, durante o tempo de comercialização do medicamento, foram comunicados os seguintes efeitos:

- reacções alérgicas incluindo erupções cutâneas, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que podem provocar dificuldades a respirar ou engolir; irritação da pele e urticária
- cansaço, nervosismo, agitação incluindo comportamento agressivo, irritabilidade, tremores, depressão, pensamentos e actos suicidas (em casos muito raros), tonturas, sonolência, alucinações, sonhos anómalos incluindo pesadelos e sono agitado, dormência e picadas, convulsões
- mal-estar, dores musculares ou nas articulações, câibras musculares, boca seca, náuseas, vômitos, má digestão, diarreia, hepatite;
- aumento da tendência para hemorragias, nódos negros, pápulas vermelhas dolorosas sob a pele que aparecem mais frequentemente na região anterior da perna (eritema nodoso), palpitações
- inchaço

Em doentes asmáticos tratados com montelucaste, foram comunicados casos muito raros de um conjunto de sintomas semelhante a gripe, sensação de picadas ou dormência nos braços ou pernas, agravamento de sintomas pulmonares e/ou erupção cutânea (síndrome de Churg-Strauss). Consulte o médico imediatamente caso apareça algum destes sintomas.

Peça ao médico ou farmacêutico mais informação sobre efeitos secundários. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o médico da sua criança ou o farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR SINGULAIR**

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize SINGULAIR após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. Os dois primeiros algarismos indicam o mês, os quatro últimos algarismos indicam o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de SINGULAIR**

- A substância activa é o montelucaste. Cada comprimido contém montelucaste sódico que corresponde a 4 mg de montelucaste
- Os outros componentes são:

Manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose (E463), óxido de ferro vermelho (E172), croscarmelose sódica, aroma de cereja, aspartamo (E951) e estearato de magnésio.

### **Qual o aspecto de SINGULAIR e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos para mastigar de SINGULAIR 4 mg são cor de rosa, ovais, com forma bi-convexa, com SINGULAIR gravado numa face e MSD 711 na outra.

Blisters, em embalagens de: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 e 200 comprimidos.

Blisters (doses unitárias), em embalagens de: 49, 50 e 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

*Titular da Autorização de Introdução no Mercado*

[A ser completado nacionalmente]

*Fabricante*

[A ser completado nacionalmente]



**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Eslovénia, República Eslovaca, Espanha, Suécia, Reino Unido

SINGULAIR

Itália

MONTEGEN

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**