

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ

(GLEMONT CHEWABLE TABLETS)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст;

1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (Е 951), ароматизатор вишневий.

Лікарська форма. Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки жувальні по 4 мг: овальні, білого або майже білого кольору двоопуклі таблетки з гравіруванням «G» з одного боку та «390» з іншого боку;

таблетки жувальні по 5 мг: круглі, білого або майже білого кольору двоопуклі таблетки з гравіруванням «G» з одного боку та «391» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Протиастматичні засоби для системного застосування. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Код АТХ R03D C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цистеїніллейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і спричиняють таку реакцію як бронхоспазм, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення

кількості еозинофілів.

Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT1-рецепторами. Спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію у пацієнтів з астмою зумовлену вдиханням LTD4. Навіть низька доза 5 мг спричиняє значну блокаду стимульованої LTD4 бронхоконстрикції. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 годин після перорального застосування; цей ефект був адитивним до бронходилатації, викликану β-агоністами.

Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст, порівняно з плацебо, зменшує кількість еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. В окремому дослідженні застосування монтелукасту значно зменшувало кількість еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння). У дорослих пацієнтів і дітей віком від 2 до 14 років монтелукаст, порівняно з плацебо, зменшує кількість еозинофілів периферичної крові та покращує клінічний контроль астми.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується. Після прийому препарату у формі жувальних таблеток у дозі 5 мг натщесерце C_{max} у дорослих пацієнтів досягається через 2 години. Біодоступність становила 73 % і знижувалася до 63 % при вживанні звичайної їжі.

Розподіл

Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми. Обсяг розподілу монтелукасту у стаціонарній фазі в середньому становить від 8 до 11 літрів. При дослідженні міченого монтелукасту проходження через гематоенцефалічний бар'єр було мінімальним. У всіх інших тканинах концентрації міченого радіоізотопом матеріалу через 24 години після прийому дози також виявилися мінімальними.

Метаболізм

Монтелукаст активно метаболізується. У дослідженнях із терапевтичними дозами концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначаються.

Під час досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини доведено, що цитохроми P450 3A4, 2A 6 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту. Результати подальших досліджень мікросом печінки людини *in vitro* свідчать, що у терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення

Кліренс монтелукасту із плазми крові здорових дорослих добровольців у середньому становить 45 мл/хв. Після пероральної дози позначеного ізотопом монтелукасту 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менше 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при

пероральному призначенні цей факт вказує, що його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів

Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Дослідження з участю пацієнтів із нирковою недостатністю не проводили. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчю, корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю не вважається необхідною. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (понад 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) немає.

При прийомі великих доз монтелукасту (що в 20 та 60 разів перевищували дозу, рекомендовану для дорослих) спостерігалось зниження концентрації теофіліну у плазмі крові. Цей ефект не спостерігається при прийомі рекомендованої дози 10 мг 1 раз на добу.

Фармакокінетичні дослідження показали, що профілі концентрації жувальних таблеток по 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років та жувальних таблеток по 5 мг у дітей віком від 6 до 14 років аналогічні профілю концентрації вкритих оболонкою таблеток по 10 мг у дорослих.

Жувальні таблетки по 5 мг слід застосовувати для пацієнтів у віці від 6 до 14 років, а жувальні таблетки 4 мг – для пацієнтів у віці від 2 до 5 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком від 2 до 5 років;

жувальні таблетки Монтелукаст 5 мг рекомендовані для дітей віком від 6 до 14 років:

- як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистувальною астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β -агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності;
- як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів із персистуючою астмою легкого ступеня, в яких не було нещодавно серйозних нападів астми, що потребують перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлена непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів;
- як профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями;
- для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Ризики виникнення психоневрологічної симптоматики у пацієнтів з алергічним ринітом можуть перевищувати користь від застосування монтелукасту, тому його необхідно застосовувати в якості препарату резерву у пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Монтелукаст можна призначати разом з іншими препаратами для профілактики або тривалого лікування астми. При дослідженні взаємодії між лікарськими засобами рекомендована клінічна доза монтелукасту не мала значного клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізон, преднізолон, пероральні контрацептиви (етинілестрадіол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин та варфарин.

У пацієнтів, які одночасно приймали фенobarбітал, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами CYP 3 A4, наприклад фенітоїном, фенobarбіталом і рифампіцином.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і розиглітазон (препарат, що метаболізується за допомогою CYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором CYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою цього ферменту (наприклад, паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8 і меншою мірою 2C9 та 3A4. У ході клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітору CYP2C8 і 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту в 4,4 раза. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами CYP 2C8 корекція дози монтелукасту не потрібна, але лікар повинен враховувати підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

За результатами досліджень *in vitro* не очікується виникнення клінічно важливих взаємодій з менш потужними інгібіторами CYP2C8 (наприклад, з триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, сильним інгібітором CYP 3A4, не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

Особливості застосування.

Пацієнтів необхідно попередити, що Монтелукаст не слід застосовувати для зняття гострих астматичних нападів. Рекомендується продовжувати лікування відповідними ліками для зняття нападів. У випадку гострого нападу слід застосовувати інгаляційні бета-агоністи короткої дії. Пацієнтам необхідно якнайшвидше проконсультуватися з лікарем у випадку, якщо їм потрібна більша, ніж зазвичай, кількість інгаляцій β-агоністів короткої дії.

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними препаратами.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Чарга-Стросса (гранулематозний алергічний ангіїт), лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки зазвичай були пов'язані зі зменшенням або відміною терапії кортикостероїдними препаратами. Припущення про те, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарга-Стросса, неможливо ані спростувати, ані підтвердити, тому лікарів необхідно попередити про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітного висипу, погіршення легеневої симптоматики, ускладнення з боку серцевої системи та/або нейропатії. Пацієнтам, у яких розвивалися вищезгадані симптоми, необхідно пройти повторне дослідження, а схему їхнього лікування слід переглянути.

Глемонт таблетки жувальні містять аспартам, який є похідним фенілаланіну і становить небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто майже вільний від натрію.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринзалежною астмою застосовувати аспірин або інші нестероїдні протизапальні препарати.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій, таких як зміна поведінки, депресія та суїцидальність, у пацієнтів усіх вікових груп, які приймали монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Прояви можуть бути серйозними і тривати, якщо лікування не припинити. Тому застосування монтелукасту слід припинити, якщо виникають психоневрологічні симптоми.

Пацієнти та/або доглядачі повинні бути уважними до психоневрологічних реакцій і повідомляти свого лікаря про виникнення змін у поведінці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не демонструють шкідливої дії відносно впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Наявні дані з опублікованих проспективних та ретроспективних когортних досліджень із застосуванням монтелукасту вагітними жінками, які оцінюють значущі вроджені вади у дітей, не встановили ризику пов'язаного зі застосуванням лікарського засобу. Наявні дослідження мають методологічні обмеження, включаючи невеликий розмір вибірки, в деяких випадках ретроспективний збір даних, і несумісні групи порівняння.

Монтелукаст можна застосовувати в період вагітності, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

Годування груддю. Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає

в молоко. Невідомо, чи виводиться монтелукаст з грудним молоком у жінок.

Монтелукаст можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат призначений для застосування дітям.

Не очікується, що монтелукаст впливатиме на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Однак у поодиноких випадках повідомлялося про виникнення сонливості або запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Діти віком від 2 до 5 років.

Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальна таблетка по 4 мг 1 раз на добу.

Діти віком від 6 до 14 років.

Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальна таблетка по 5 мг 1 раз на добу.

Для лікування астми жувальну таблетку слід приймати ввечері за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирати індивідуально.

Загальні рекомендації щодо застосування препарату.

Терапевтична дія препарату щодо контролю астматичних параметрів триває протягом дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати прийом препарату, навіть коли астма є контрольованою, а також під час загострення астматичного статусу.

Корегування дози для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого чи помірного ступеня або з нирковою недостатністю не потребується. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (понад 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) немає, тому рекомендації щодо корегування дози відсутні.

Дозування препарату є однаковим для пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

Монтелукаст як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгалаційних кортикостероїдів при персистувальній астмі легкого ступеня.

Монтелукаст не рекомендується як монотерапія хворим із персистувальною астмою помірного ступеня. Монтелукаст як альтернативний лікарський засіб замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдних препаратів для дітей, хворих на персистувальну астму легкого ступеня, може бути застосований лише для пацієнтів без тяжких астматичних нападів у недавньому анамнезі, що потребують перорального застосування кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, які не можуть приймати інгаляційні кортикостероїдні препарати.

Персистувальна астма легкого ступеня – це астма, при якій прояв симптомів астми відбувається частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на добу, нічні напади спостерігаються частіше 2 разів на місяць, але рідше 1 разу на тиждень, між епізодами функція легень залишається у нормі. Якщо неможливо досягти задовільного контролю астми (як правило, протягом 1 місяця), слід оцінити необхідність додаткової або іншої протизапальної терапії, що базується на поетапній системі лікування астми. Контроль астми у пацієнтів необхідно періодично оцінювати.

Застосування монтелукасту перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу.

У пацієнтів віком від 2 до 5 років бронхоспазм, спричинений фізичними навантаженнями, може бути основною ознакою персистувальної астми, що потребує лікування інгаляційними кортикостероїдними препаратами. Стан пацієнта слід оцінювати впродовж 2-4 тижнів після початку лікування монтелукастом. Якщо не спостерігається задовільного результату лікування, слід прийняти рішення про додаткове або інше лікування.

Лікування монтелукастом порівняно з іншими способами лікування астми. Якщо лікування монтелукастом проводиться як додаткова терапія до лікування інгаляційними кортикостероїдними препаратами, не можна різко вводити монтелукаст замість інгаляційних кортикостероїдів.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 2 років.

Передозування.

Жодної інформації щодо лікування передозувань монтелукастом немає. У дослідженнях хронічної астми монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а при короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно одного тижня, при цьому клінічно значущі побічні реакції були відсутні.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування монтелукастом внаслідок прийому препарату дорослими і дітьми в дозах, що перевищують 1000 мг (приблизно 61 мг/кг, дитина віком 42 місяці). Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки для дорослих пацієнтів і дітей.

У більшості повідомлень про випадки передозування спостерігалися побічні ефекти, що

відповідали профілю безпеки монтелукасту та включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Оцінку дії монтелукасту проводили під час клінічних досліджень у пацієнтів з персистуючою астмою:

- жувальні таблетки 5 мг – дослідження за участі приблизно 1750 дітей віком від 6 до 14 років;
- жувальні таблетки 4 мг – дослідження за участі 851 дитини віком від 2 до 5 років.

Також дію монтелукасту оцінювали під час клінічних досліджень у пацієнтів з інтермітуючою астмою:

- гранули 4 мг та жувальні таблетки – дослідження за участі 1038 дітей віком від 6 місяців до 5 років.

У ході клінічних досліджень нижчезазначені побічні реакції спостерігалися часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, а також з більшою частотою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця 1

Системи органів	Діти віком від 6 до 14 років (одне 8-тижневе дослідження; n = 201, два 56-тижневих дослідження; n = 615)	Діти віком від 2 до 5 років (одне 12-тижневе дослідження; n = 461, одне 48-тижневе дослідження; n = 278)
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Абдомінальний біль
Ускладнення загального характеру та реакції у місці введення		Відчуття спраги

Під час клінічних досліджень при тривалому лікуванні обмеженої кількості дорослих пацієнтів (впродовж 2 років) і дітей 6-14 років (впродовж 12 місяців) профіль безпеки не змінювався.

Загалом 502 дитини віком від 2 до 5 років отримували лікування монтелукастом протягом як мінімум 3 місяців, 338 – упродовж 6 місяців або довше, 534 – упродовж 12 місяців або довше. При тривалому лікуванні профіль безпеки у цих пацієнтів не змінювався.

Постмаркетинговий період

Нижче наведено побічні реакції, про які було повідомлено у постмаркетинговий період. Частота побічних реакцій встановлена за даними відповідних клінічних досліджень і класифікована таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії: дуже часто – інфекція верхніх дихальних шляхів^a.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – схильність до кровотеч; дуже рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія; дуже рідко – еозинофільна інфільтрація печінки.

З боку психіки: нечасто – порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривога, ажитація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор^c); рідко – порушення уваги, погіршення пам'яті, тик; дуже рідко – галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), obsесивно-компульсивні симптоми, дисфемія.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення, млявість, парестезія/гіпестезія, судоми.

З боку серця: рідко – пальпітація.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: нечасто – носова кровотеча; дуже рідко – синдром Чарга-Стросса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея^b, нудота^b, блювання^b; нечасто – сухість у роті, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищений рівень сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази [АЛТ], аспартатамінотрансферази [АСТ]); дуже рідко – гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки).

З боку шкіри і підшкірних тканин: часто – висип^b; нечасто – гематома, кропив'янка, свербіж; рідко – ангіоневротичний набряк; дуже рідко – вузликова еритема, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: нечасто – артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – енурез у дітей.

Загальні розлади: часто – пірексія^b; нечасто – астенія/втомлюваність, нездужання, набряк.

^a Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «дуже часто» у пацієнтів, які отримували монтелукаст, і у пацієнтів, які отримували плацебо, в клінічних дослідженнях.

^b Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «часто» у пацієнтів, які отримували монтелукаст, і у пацієнтів, які отримували плацебо, в клінічних дослідженнях.

^c Частота: «рідко».

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гленмарк Фармасьютікалз Лтд./Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, р-н Солан, (Х.П.) 173 205, Індія /
Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan (H.P.) 173 205, India.