ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОНТУЛАР® КІДС

(MONTULAR® KIDS)

Склад:

діюча речовина: монелукаст натрію (montelukast sodium);

кожна таблетка жувальна містить монтелукасту натрію у перерахуванні на монтелукаст 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (PH 112), гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, заліза оксид червоний (Е 172), аспартам (Е 951), ароматизатор «Вишня 501027AP0551», маніт (Е 421), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору без оболонки з наявними вкрапленнями, гладкі з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Код АТХ R03D C03.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Цистеїніллейкотрієни (LTC_4, LTD_4, LTE_4) 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), наявними в дихальних шляхах людини, і викликають такі реакції з боку дихальних шляхів, як бронхоспазм, секреція слизу, підвищення проникності судинної стінки і збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст при пероральному застосуванні є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і спорідненістю зв’язується з $CysLT_1$-рецепторами. Згідно з клінічними дослідженнями монтелукаст у дозі 5 мг пригнічує бронхоспазм, викликаний інгаляцією LTD_4. Бронходилатація спостерігається упродовж 2 годин після перорального застосування. Цей ефект був адитивним

до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічувало як ранню, так і пізню фази бронхообструкції, спричиненої антигенною стимуляцією. Монтелукаст порівняно з плацебо зменшує кількість еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. У процесі окремого дослідження прийом монтелукасту значно зменшував кількість еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами у мокротинні). 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

Монтелукаст швидко всмоктується після перорального прийому. Після застосування дорослими натще таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягалася через 3 години (T_{max}). Середня біодоступність при пероральному застосуванні складає 64 %. Вживання звичайної їжі не впливало на біодоступність і на C_{max} при пероральному застосуванні. Безпека і ефективність були підтверджені під час клінічних досліджень при застосуванні таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг незалежно від часу вживання їжі.

Для таблеток жувальних по 5 мг показник C_{max} у дорослих досягався через 2 години після прийому натще. Середня біодоступність при пероральному застосуванні складає 73 % і знижується до 63 % при прийомі зі стандартною їжею.

Після прийому натще таблеток жувальних по 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років показник C_{max} досягається через 2 години після прийому лікарського засобу. Середнє значення C_{max} на 66 % вище, а середнє C_{min} нижче, ніж у дорослих, після прийому таблеток по 10 мг.

Розподіл

Понад 99 % монтелукасту зв’язується з білками плазми крові. Об’єм розподілу монтелукасту у стаціонарній фазі у середньому становить від 8 до 11 літрів. У процесі досліджень на щурах із застосуванням радіоактивно міченого монтелукасту проходження через гематоенцефалічний бар’єр було мінімальним. Крім того, у всіх інших тканинах концентрації позначеного радіоізотопом матеріалу через 24 години після прийому дози також виявилися мінімальними.

Метаболізм

Монтелукаст активно метаболізується. Під час досліджень із застосуванням терапевтичних доз концентрація метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові у дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначається.

Цитохром Р450 2С8 є основним ферментом у метаболізмі монтелукасту. Крім того, цитохроми CYP 3A4 і 2C9 відіграють незначну роль у метаболізмі монтелукасту, хоча ітраконазол (інгібітор CYP 3A4) не змінював фармакокінетичні показники монтелукасту у здорових добровольців, які отримували 10 мг монтелукасту на добу. Згідно з результатами досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини, терапевтичні плазмові концентрації монтелукасту не пригнічують цитохроми Р450 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення

Кліренс монтелукасту в плазмі крові у здорових дорослих добровольців у середньому становить

45 мл/хв. Після перорального прийому монтелукасту, міченого ізотопом, 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менше 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному застосуванні цей факт вказує на те, що монтелукаст і його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Дослідження за участю пацієнтів із порушеннями функції нирок не проводили. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчю, корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок не вважається необхідною. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (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) спостерігалося зниження концентрації теофіліну у плазмі крові. Цей ефект не спостерігається при прийомі рекомендованої дози 10 мг 1 раз на добу.

Клінічні характеристики

Показання

· Як додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів віком від 6 до 14 років із персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня, яка недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β-адренорецепторів короткої дії, які застосовують при необхідності.

· Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів віком від 6 до 14 років із персистуючою астмою легкого ступеня, у яких не відмічали протягом останнього часу серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

· Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням, у пацієнтів віком від 6 до 14 років.

· Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Оскільки користь від застосування монтелукасту у пацієнтів із алергічним ринітом може не перевищувати ризик виникнення психоневрологічних симптомів (див. розділ «Особливості застосування»), лікарський засіб Монтулар®Кідс слід застосовувати як препарат резерву пацієнтам із неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії.

Протипоказання

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

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

У пацієнтів, які одночасно приймали фенобарбітал, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується за допомогою CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, при застосуванні препарату одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад із фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включали монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат, який представляє лікарські засоби, що метаболізуються переважно CYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором CYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою цього ферменту (наприклад, паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8, меншою мірою – 2C9 та 3A4. У процесі клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітора CYP 2C8 і 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту у 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 із менш потужними інгібіторами CYP 2C8 (наприклад, із триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, сильним інгібітором CYP 3A4, не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

Особливості застосування

Пацієнтів необхідно попередити, що лікарський засіб Монтулар® Кідс для перорального застосування не слід застосовувати для лікування гострих нападів астми, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний лікарський засіб екстреної допомоги. При гострому нападі слід застосовувати інгаляційні β-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 проводити різкої заміни інгаляційних або пероральних кортикостероїдних препаратів монтелукастом.

Немає даних, які підтверджують, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшити при одночасному застосуванні монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій, таких як зміна поведінки, депресія та суїцидальність, у пацієнтів усіх вікових груп, які застосовували 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.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом із клінічними проявами васкуліту, що відповідають так званому синдрому Чарга–Стросса, лікування якого проводиться за допомогою системних кортикостероїдів. Такі випадки іноді були пов'язані зі зменшенням дози або відміною терапії кортикостероїдами. Імовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарга–Стросса, не можна спростувати або підтвердити. Лікарі повинні пам'ятати про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітного висипу, погіршення легеневої симптоматики, ускладнення з боку серця та/або нейропатії. Пацієнтів, у яких виникли такі симптоми, слід повторно обстежити і переглянути їхню схему лікування.

Лікування монтелукастом не дає змоги пацієнтам з аспіринзалежною астмою застосовувати ацетилсаліцилову кислоту чи інші нестероїдні протизапальні засоби.

Допоміжні речовини:

Лікарський засіб Монтулар®Кідс містить аспартам (Е 951) – джерело фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Дослідження на тваринах не демонструють шкідливого 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.

Лікарський засіб Монтулар®Кідс слід застосовувати в період вагітності лише за явної потреби.

Годування груддю. Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає в молоко. Невідомо, чи виводиться монтелукаст у грудне молоко 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

Не очікується, що монтелукаст впливатиме на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами. Проте дуже рідко повідомлялося про сонливість або запаморочення.

Спосіб застосування та дози

Для перорального прийому. Таблетки слід розжувати перед ковтанням.

Дозування

Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати 1 таблетку жувальну по 5 мг 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально.

Для лікування астми доза для дітей віком від 6 до 14 років становить 1 таблетка жувальна (5 мг) на добу, ввечері. Препарат слід приймати за 1 годину до їди або через 2 години після їди. Немає необхідності в корекції дози для цієї вікової групи.

Загальні рекомендації

Терапевтичний вплив монтелукасту на показники контролю астми настає упродовж 1 доби. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати приймати монтелукаст, навіть якщо досягнуто контролю астми, а також у періоди загострення астми.

Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок або з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості. Немає даних щодо пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня. Дозування для хлопчиків і дівчаток однакове.

Як альтернативний метод лікування замість низькодозових інгаляційних кортикостероїдів при персистуючій астмі легкого ступеня

Монтелукаст не рекомендований як монотерапія для пацієнтів із персистуючою астмою середнього ступеня. Застосування монтелукасту як альтернативи низькодозовим інгаляційним кортикостероїдам дітям віком від 6 до 14 років із персистуючою астмою легкого ступеня слід розглядати тільки для пацієнтів, у яких за останній час не було серйозних нападів астми, що вимагали застосування пероральних кортикостероїдів, і які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Показання»). Персистуюча астма легкого ступеня визначена як виникнення симптомів астми частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на добу, виникнення нічних симптомів частіше 2 разів на місяць, але рідше 1 разу на тиждень, нормальна функція легенів у періодах між епізодами. Якщо достатнього контролю астми не досягнуто, у подальшому (зазвичай упродовж 1 місяця) слід визначити необхідність додаткової або іншої протизапальної терапії, ґрунтуючись на послідовній системі лікування астми. Слід періодично оцінювати стан пацієнтів щодо контролю астми.

Застосування монтелукасту залежно від іншого лікування астми

Коли монтелукаст застосовується як додаткова терапія до інгаляційних кортикостероїдів, не слід різко замінювати ним інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Монтулар® Кідс, жувальні таблетки по 5 мг, дітям віком до 6 років не встановлені. Препарат застосовують дітям віком від 6 до 14 років.

Передозування

У процесі досліджень хронічної астми монтелукаст призначали у дозах до 200 мг на добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а при короткочасних дослідженнях – до 900 мг на добу протягом приблизно одного тижня, клінічно значущі побічні реакції були відсутні.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування препаратом монтелукасту. Ці дані включали прийом препарату дорослими та дітьми в дозах, що перевищують 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки у дорослих пацієнтів і дітей. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялось.

Симптоми

Найчастіше спостерігалися побічні реакції, що відповідали профілю безпеки препарату та включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Лікування

Спеціальної інформації щодо лікування передозувань монтелукастом немає. Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Побічні реакції

Монтелукаст оцінювався під час клінічних досліджень: таблетки жувальні по 5 мг застосовували приблизно 1750 дітям віком від 6 до 14 років.

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

Таблиця 1

Системи органів	Діти віком від 6 до 14 років (одне 8-тижневе дослідження; n = 201) (два 56-тижневих дослідження; n = 615)
Порушення з боку нервової системи	Головний біль

Під час клінічних досліджень при пролонгованому лікуванні обмеженої кількості дорослих

пацієнтів упродовж 2 років і дітей віком від 6 до 14 років упродовж 12 місяців профіль безпеки не змінювався.

Постмаркетинговий період

Побічні реакції, про які повідомлялось у постмаркетинговий період, вказано згідно з класами систем органів і з використанням спеціальних термінів у таблиці 2. Частота визначена згідно даних клінічних досліджень.

Таблиця 2

Клас систем органів	Побічні реакції	Частота*
Інфекції та інвазії	Інфекції верхніх дихальних шляхів**	Дуже часто
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Тенденція до посилення кровоточивості	Рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія	Нечасто
	Еозинофільна інфільтрація печінки	Дуже рідко
Порушення з боку психіки	Порушення сну (у тому числі нічні жахи, безсоння, сомнамбулізм), тривожність, ажитація (включаючи агресивну поведінку або ворожість), депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор[§])	Нечасто
	Порушення уваги, погіршення пам’яті, тик	Рідко
	Галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсесивно-компульсивні розлади, дисфемія	Дуже рідко
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, млявість, парестезія / гіпестезія, судоми	Нечасто
Порушення з боку серця	Пальпітація	Рідко
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча	Нечасто
	Синдром Чарга–Стросса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія	Дуже рідко
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея***, нудота***, блювання***	Часто
	Сухість у роті, диспепсія	Нечасто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ)	Часто
	Гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки)	Дуже рідко
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висипання***	Часто
	Гематома, кропив’янка, свербіж	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Рідко
	Вузликова еритема, мультиформна еритема	Дуже рідко

Порушення з боку кістково-м’язової системи і сполучної тканини	Артралгія, міалгія, включаючи м’язові спазми	Нечасто
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Енурез у дітей	Нечасто
Загальні розлади і побічні реакції, викликані прийомом лікарського засобу	Пірексія***	Часто
	Астенія / втома, нездужання, набряк	Нечасто
*Частота визначена згідно з частотою повідомлень у базі даних клінічних досліджень: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000). **Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «дуже часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень. ***Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень. §Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «рідко».		

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 або по 9 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд**/**

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.