

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОНТЕЛ

(MONTEL)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст натрію;

1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг, що відповідає монтелукасту 10,0 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

плівкове покриття Opadry I yellow: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від світло-жовтого до жовтого із слабким коричневим відтінком кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. Поверхня таблеток містить відбиток «M9UT» та «10» з одного боку.

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

Код АТХ R03D C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цистеїніллейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – потужні ейкозаноїди запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проагматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), наявними в дихальних шляхах людини (включаючи міоцити гладкої мускулатури і макрофаги), та іншими клітинами прозапалення (включаючи еозинофіли і деякі мієлоїдні стовбурові клітини). CysLT мають відношення до патофізіології астми та алергічного риніту. При астмі лейкотрієн-опосередковані ефекти включають бронхоспазм, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів. При алергічному риніті після експозиції

з алергеном CysLT вивільняється з носової слизової оболонки під час обох фаз (ранньої та пізньої) і проявляється симптомами алергічного риніту. При інтраназальній пробі з CysLT було продемонстровано збільшення резистентності повітроносних носових шляхів та симптомів назальної обструкції.

Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT₁-рецепторами. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію в пацієнтів з астмою, спричинену 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, спричиненої β-агоністами.

Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей, значно зменшує число еозинофілів у дихальних шляхах (аналіз мокротиння) і покращує клінічний контроль астми.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується. У дорослих при прийомі натще таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в дозі 10 мг максимальна концентрація C_{max} у плазмі крові досягається через 3 години (T_{max}). Середня біодоступність становить 64 %. Прийом звичайної їжі не впливає на C_{max} у плазмі крові і біодоступність таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Розподіл. Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу монтелукасту в 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 ході досліджень із застосуванням терапевтичних доз 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, 2A6 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту. Результати подальших досліджень мікросом печінки людини *in vitro* показали, що в терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення. Плазмовий кліренс монтелукасту у здорових дорослих добровольців у середньому становить 45 мл/хв. Після пероральної дози міченого 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 літнього віку, а також пацієнтів з печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (понад 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) немає.

Дослідження за участю пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчю, корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю не вважається необхідною.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми короткодійними β -агоністами, що застосовуються за необхідності.
- Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму.
- Профілактика бронхіальної астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням.
- Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Ризики виникнення психоневрологічної симптоматики у пацієнтів з алергічним ринітом можуть перевищувати користь від застосування монтелукасту, тому монтелукаст слід застосовувати в як препарат резерву для пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до монтелукасту або до інших компонентів лікарського засобу.
- Дитячий вік до 15 років (для дози 10 мг).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Монтелукаст можна призначати разом з іншими препаратами для профілактики або тривалого лікування бронхіальної астми. Рекомендована клінічна доза монтелукасту не має 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 *фенобарбітал*, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з *індукторами* CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад з *фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином*.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Дослідження

взаємодії лікарських засобів, що включали монтелукаст і *розиглітазон* (маркерний субстрат; 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 CYP 2C8 (наприклад, *наклітакселу*, *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 монтелукасту і *гемфіброзилу* (інгібітор CYP 2C8 і 2C9) *гемфіброзил* підвищував системну експозицію монтелукасту в 4,4 рази. 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 клінічно важливих взаємодій з *менш потужними інгібіторами CYP 2C8* (наприклад, з *триметопримом*).

Одночасне застосування монтелукасту з *ітраконазолом* (потужний інгібітор CYP 3A4) не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

Особливості застосування.

Пацієнтів необхідно попередити, що Монтел не слід застосовувати для зняття гострих астматичних нападів, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний препарат невідкладної допомоги. У випадку гострого нападу слід застосовувати інгаляційні β-агоністи короткої дії. Пацієнтам необхідно якнайшвидше проконсультуватися з лікарем у разі, якщо вони потребують більшої, ніж зазвичай, кількості інгаляцій β-агоністів короткої дії.

Не слід різко замінювати монтелукастом інгаляційні або пероральні кортикостероїди. Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що також містять монтелукаст.

Відсутні дані, які доводили б, що дозу пероральних кортикостероїдних препаратів можна зменшувати при одночасному прийомі монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у дорослих пацієнтів, підлітків та дітей, які приймають монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі повинні бути пильними щодо можливого виникнення психоневрологічних явищ. Пацієнтам та/або опікунам слід вказати, щоб вони повідомляли свого лікаря про виникнення психоневрологічних змін. Лікарі повинні ретельно оцінити ризики і переваги продовження лікування монтелукастом, якщо такі явища виникли.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Чарга-Страус (гранулематозний алергічний ангіїт), лікування якого проводиться системними кортикостероїдними препаратами. Такі випадки зазвичай були пов'язані зі зменшенням дози або відміною пероральних кортикостероїдних препаратів. Зв'язок антагоністів лейкотрієнових рецепторів з розвитком синдрому Чарга-Страус неможливо ані спростувати, ані підтвердити, тому лікарі повинні пам'ятати про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітних висипів, погіршення легеневої симптоматики, серцево-судинних ускладнень та/або нейропатії. Пацієнтам, у яких розвинулися вищезгадані симптоми, необхідно пройти повторне обстеження, а схему їхнього лікування слід переглянути.

Лікування монтелукастом не скасовує необхідності пацієнтам з аспіринзалежною бронхіальною астмою уникати застосування аспірину або інших нестероїдних протизапальних препаратів.

Лікарський засіб Монтел, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, недостатності лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах не продемонстрували шкідливого впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

За даними проспективних та ретроспективних когортних досліджень із застосуванням монтелукасту вагітним жінкам, у яких оцінювали значущі вроджені вади у дітей, не встановлено ризику, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу. Однак вказані дослідження мають методологічні обмеження, включаючи невеликий розмір вибірки, в деяких випадках ретроспективний збір даних і невідповідні групи порівняння.

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

Дослідження на тваринах продемонстрували, що монтелукаст проникає в грудне молоко. Невідомо, чи проникає монтелукаст у грудне молоко жінок. Монтел 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 пацієнта керувати автотранспортом або іншими механізмами. Проте в поодиноких випадках може виникати запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати перорально, незалежно від прийому їжі.

Дорослим та дітям віком від 15 років для лікування астми або астми із супутнім сезонним алергічним ринітом слід приймати по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу, ввечері.

Загальні рекомендації.

Терапевтичний ефект препарату щодо контролю бронхіальної астми настає впродовж 1 дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати прийом препарату навіть при досягненні контролю бронхіальної астми, а також у періоди загострення астми. Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що також містять монтелукаст.

Немає необхідності в корекції дози пацієнтам літнього віку, пацієнтам з порушеннями функції нирок або з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня. Немає даних щодо

пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня.

Дозування препарату є однаковим для пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

Лікування монтелукастом залежно від інших способів лікування бронхіальної астми.

Монтел можна призначати додатково до поточного курсу лікування пацієнта.

Інгаляційні кортикостероїди.

Монтел можна застосовувати як додаткову терапію у разі, якщо інгаляційні кортикостероїди у комбінації з короткодійними β -агоністами як засобами першої допомоги не забезпечують адекватного клінічного контролю захворювання.

Не можна різко замінювати інгаляційні кортикостероїди Монтелом.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток.

Передозування.

У ході довготривалих досліджень хронічної бронхіальної астми монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам, а у короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно одного тижня, при цьому клінічно значущі побічні реакції не виникали.

Симптоми. Повідомлялося про гостре передозування монтелукасту. Ці випадки стосувались дорослих та дітей, які приймали дозу понад 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Клінічні та лабораторні показники були в межах профілю безпеки у дорослих і дітей. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося. Найчастіше спостерігалися побічні реакції, що відповідали профілю безпеки монтелукасту і включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Лікування. Спеціальної інформації щодо лікування передозувань монтелукасту немає. Лікування симптоматичне. Антидот відсутній. Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції спостерігалися у процесі клінічних досліджень та у післяреєстраційний період. Побічні реакції класифіковано за частотою: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Кровоносна та лімфатична системи: рідко – тенденція до посилення кровоточивості, дуже рідко – тромбоцитопенія.

Імунна система: нечасто – реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, дуже рідко – еозинофільна інфільтрація печінки.

Психічні порушення: нечасто – порушення сну, у т.ч. нічні кошмари, безсоння, сомнабулізм, тривожність, збудження (ажитація), включаючи агресивну поведінку або ворожість, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор[§]), депресія; рідко – порушення уваги, погіршення/втрата пам'яті, тик; дуже рідко – дисфемія, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні наміри та поведінка (спроби суїциду), obsесивно-компульсивні розлади.

Нервова система: часто – головний біль, нечасто – млявість, запаморочення, сонливість, парестезії/гіпестезії, судомні напади.

Серцево-судинна система: рідко – відчуття серцебиття (пальпітація).

Дихальна система: нечасто – носові кровотечі, дуже рідко – легенева еозинофілія. Повідомлялося про поодинокі випадки синдрому Чарга-Страус у хворих на бронхіальну астму.

Травна система: часто – біль у животі, діарея^{**}, нудота^{**}, блювання^{**}, нечасто – диспепсія, сухість у роті, відчуття спраги.

Гепатобіліарна система: часто – підвищення рівня сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансфераза [АЛТ], аспартатамінотрансфераза [АСТ]), дуже рідко – гепатит (у т. ч. холестатичний, гепатоцелюлярний, ураження печінки змішаного генезу).

Шкіра та підшкірні тканини: часто – висипання^{**}, нечасто – гематоми, кропив'янка, свербіж, рідко – ангіоневротичний набряк, дуже рідко – вузлувата еритема, мультиформна еритема.

Сечовидільна система: нечасто – енурез у дітей.

Кістково-м'язова система та сполучна тканина: нечасто – артралгія, міалгія, включаючи м'язові спазми.

Інфекції та інвазії: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів^{*}.

Загальні розлади: часто – пірексія^{**}, нечасто – астенія/підвищена втомлюваність, відчуття дискомфорту (нездужання), набряки.

*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».

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.