

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Реєстраційне посвідчення
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МОНТУЛАР® КІДС
(MONTULAR® KIDS)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст натрію (montelukast sodium);
Кожна таблетка жувальна містить монтелукасту натрію у перерахуванні на монтелукаст 4 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (PH 112), гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, заліза оксид червоний (E 172), аспартам (E 951), ароматизатор «Вишня 501027AP0551», маніт (E 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами 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, 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 CysLT₁-рецепторами. Згідно з клінічними дослідженнями, монтелукаст у дозі 5 мг пригнічує бронхоспазм, викликаний інгаляцією LTD₄. 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 радіоізопопом матеріалу через 24 години після прийому дози також виявилися мінімальними.

Метаболізм

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

Цитохром P450 2C8 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 P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 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, 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 з 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) спостерігалася 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 2 до 5 років з персистою 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 2 до 5 років із персистою 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 2 до 5 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.

Противоказання.

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 СYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, застосуванні препарату одночасно з індукторами СYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад із фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором СYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включали монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат, який представляє лікарські засоби, що метаболізуються переважно СYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором СYP 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 СYP 2C8, меншою мірою – 2C9 та 3A4. У процесі клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітора СYP 2C8 і 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту у 4,4 раза. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами СYP 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 СYP 2C8 (наприклад, із триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, сильним інгібітором СYP 3A4, не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

Особливості застосування.

Пацієнтів необхідно попередити, що 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.

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.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій у дорослих, підлітків та дітей, які застосовували монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі повинні бути уважними до психоневрологічних реакцій. Пацієнтам та/або особам, які за ними доглядають, слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря у разі виникнення таких реакцій. Лікарі повинні ретельно оцінювати ризики та переваги продовження застосування лікарського засобу Монтулар® Кідс, якщо такі реакції виникають.

Допоміжні речовини:

Лікарський засіб Монтулар® Кідс містить аспартам (E 951) – джерело фенілаланіну, що є небезпечним для хворих на фенілкетонурию.

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.

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.

Монтелукаст не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами. Проте пацієнти повідомляли про сонливість або запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального прийому. Таблетки слід розжувати перед ковтанням. Лікарський засіб необхідно застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Дозування

Рекомендована доза для дітей віком від 2 до 5 років становить 1 таблетка жувальна (4 мг) на добу, застосовують 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

Як додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів із персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня.

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 важкого 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 2 до 5 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.

Профілактика астми у пацієнтів віком від 2 до 5 років, у яких основним компонентом астми є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням.

Монтелукаст рекомендований пацієнтам віком від 2 до 5 років для профілактики бронхоспазму, індукованого фізичним навантаженням, який може бути основним проявом персистуючої астми, при якій необхідне застосування інгаляційних кортикостероїдів. Стан пацієнтів слід оцінити після 2–4 тижнів лікування монтелукастом. Якщо достатньої відповіді не досягнуто, необхідно розглянути питання про додаткову або іншу терапію.

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»).

Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому монтелукасту підбирають індивідуально.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Монтулар® Кідс, жувальні таблетки по 4 мг, дітям віком до 2 років не встановлені. Препарат застосовують дітям віком від 2 до 5 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 й 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.

Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні монтелукасту (жувальні таблетки чи гранули по 4 мг) оцінювалася під час клінічних досліджень за участі 851 дитини із персистуючою астмою віком від 2 до 5 років та 1038 дітей із інтермітуючою астмою віком від 6 місяців до 5 років.

У двох плацебо-контрольованих дослідженнях (одне 12-тижневе дослідження; n = 461 та одне 48-тижневе дослідження; n = 278) за участі дітей віком від 2 до 5 років, які отримували лікування монтелукастом, найчастіше (від $\geq 1/100$ до $< 1/102$ %) спостерігалися абдомінальний біль та відчуття спраги. Частота випадків їх виникнення була вище, ніж у групі плацебо.

Під час клінічних досліджень при пролонгованому лікуванні дітей віком від 2 до 5 років упродовж мінімум 3 місяців (n = 502), 6 місяців або більше (n = 338) та 12 місяців або більше (n = 534) 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 (див. таблицю). Частота визначена згідно даних клінічних досліджень.

Системи органів	Побічні реакції	Частота*
Інфекції та інвазії	Інфекції верхніх дихальних шляхів**	Дуже часто
З боку системи крові та лімфатичної системи	Тенденція до посилення кровоточивості	Рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія	Нечасто
	Еозинофільна інфільтрація печінки	Дуже рідко
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), obsесивно-компульсивні розлади, дисфемія	Дуже рідко
З боку нервової системи	Запаморочення, млявість, парестезія/гіпестезія, судоми	Нечасто
З боку серця	Пальпітація	Рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча	Нечасто
	Синдром Чарга – Стросса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія	Дуже рідко
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея***, нудота***, блювання***	Часто
	Сухість у роті, диспепсія	Нечасто
З боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ)	Часто
	Гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки)	Дуже рідко
З боку шкіри і підшкірних тканин	Висипання***	Часто
	Гематома, кропив'янка, свербіж	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Рідко
	Вузликоса еритема, мультиформна еритема	Дуже рідко
З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Артралгія, міалгія, включаючи м'язові спазми	Нечасто
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
<p>*Частота визначена згідно з частотою повідомлень у базі даних клінічних досліджень: 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 ($< 1/10000$).</p> <p>**Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «дуже часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.</p> <p>***Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.</p> <p>§Ця побічна реакція спостерігалася з частотою «рідко».</p>		

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь застосування лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції відповідно до локальної системи звітності.

Термін придатності.

2 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-ІІ, 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.

Дата останнього перегляду.