

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

31.05.2022 № 901

Реєстраційне посвідчення

№ 18/16294/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МОНТЕЛ
(MONTEL)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст натрію;

1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг, що відповідає монтелукасту 4,0 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, ароматизатор вишневий, магнію стеарат, аспартам (Е 951), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору*. Поверхня таблеток містить відбиток «M9UT 4» з одного боку.

* Допускаються вкраплення, що обумовлено технологією виробництва.

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) 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. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію у 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 кількість еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей, значно зменшує кількість еозинофілів у дихальних шляхах (аналіз мокротиння) і покращує клінічний контроль астми.

Фармакокінетика.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Абсорбція. Після прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується. Після вживання натщесерце препарату у формі жувальних таблеток у дозі 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років C_{\max} досягається через 2 години після прийому препарату. Середня пероральна біодоступність становила 73 % і зменшувалася до 63 % при прийманні з їжею. 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 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 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, 2A6 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту, в терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує ці цитохроми. 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 помірного 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 проводили. 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.

Фармакокінетичні дослідження монтелукасту показали, що профілі концентрації жувальних таблеток по 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років аналогічні профілю концентрації вкритих оболонкою таблеток по 10 мг у дорослих. Жувальні таблетки по 4 мг слід застосовувати для пацієнтів у віці від 2 до 5 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дітям віком від 2 до 5 років:

- як додаткове лікування персистоючої бронхіальної астми легкого та помірного ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів бронхіальної астми за допомогою β -агоністів короткострокової дії, що застосовують за необхідності;
- як альтернативний метод лікуванню низькими дозами інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистоючою бронхіальною астмою легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів бронхіальної астми, що потребували застосування пероральних кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



- профілактика 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 як препарат резерву для пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до монтелукасту або до інших компонентів лікарського засобу.

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 *фенітоїном, фенобарбіталом, рифампіцином*.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Дослідження з вивчення взаємодії лікарських засобів, що включали монтелукаст і *розиглїтазон* (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, *наклїмакселу, розиглїтазону 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 монтелукасту і *гемфіброзилу* (інгібітор CYP 2C8 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 CYP 2C8* (наприклад, *триметоприм*).

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 випадку, якщо їм потрібна більша, ніж зазвичай, кількість інгаляцій β -агоністів короткої дії.

Не слід різко замінювати монтелукастом інгаляційні або пероральні кортикостероїди.

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

Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що також містять монтелукаст.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у дорослих пацієнтів, підлітків та дітей, які приймали монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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.

Жувальні таблетки Монтел містять аспартам, який є джерелом фенілаланіну. Пацієнтам, хворим на фенілкетонурію, необхідно враховувати, що кожна таблетка 4 мг містить аспартам у кількості, еквівалентній дозі фенілаланіну 0,674 мг.

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 у період вагітності, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає в грудне молоко. Невідомо, чи проникає монтелукаст у грудне молоко жінок. Монтел можна застосовувати у 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 дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку сонливості або запаморочення.

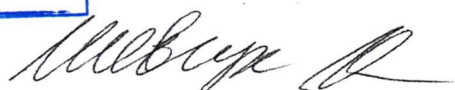
Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Пацієнтам з бронхіальною астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати 1 жувальну таблетку 4 мг 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально.

Для лікування бронхіальної астми доза для дітей віком від 2 до 5 років становить 1 жувальну таблетку (4 мг) 1 раз на добу, ввечері, за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Немає необхідності в корекції дози для цієї вікової групи. Препарат Монтел у лікарській формі таблетки жувальні 4 мг не рекомендований для дітей віком до 2 років.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Загальні рекомендації.

Терапевтичний ефект лікарського засобу на параметри 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. Немає необхідності в корекції дози пацієнтам з порушеннями функції нирок або з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня. Немає даних відносно пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня.

Дозування препарату є однаковим для пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

Альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами у низьких дозах при персистуючій астмі легкого ступеня.

Монтелукаст не рекомендований як монотерапія пацієнтам з персистоючою бронхіальною астмою помірного ступеня. Рішення про застосування монтелукасту як альтернативи низьким дозам інгаляційних кортикостероїдів для дітей віком від 2 до 5 років з персистоючою астмою легкого ступеня може бути прийняте лише для пацієнтів, у яких за останній час не було тяжких астматичних нападів, що потребували прийому пероральних кортикостероїдів, а також для пацієнтів, які продемонстрували, що не здатні застосовувати інгаляційні кортикостероїди.

Персистуюча астма легкого ступеня визначається 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 впродовж 1 місяця терапії монтелукастом не досягнуто задовільного контролю астми, слід оцінити необхідність додаткової або іншої протизапальної терапії, ґрунтуючись на поетапній системі лікування бронхіальної астми. Пацієнтів необхідно періодично обстежувати для оцінки контролю астми.

Профілактичне застосування перед фізичними навантаженнями у пацієнтів віком від 2 до 5 років для запобігання астматичному нападу.

Бронхоспазм, спричинений фізичними навантаженнями, може бути основною ознакою персистоючої астми, що потребує лікування інгаляційними кортикостероїдами. Стан пацієнта слід оцінювати на 2-4 тижні після початку лікування монтелукастом. Якщо не спостерігається задовільного результату лікування, слід прийняти рішення про додаткове чи інше лікування.

Лікування монтелукастом у зв'язку з іншими способами лікування астми.

Якщо лікування монтелукастом застосовується як додаткова терапія до інгаляційних кортикостероїдів, не можна різко замінювати інгаляційні кортикостероїди монтелукастом.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 2 до 5 років.

Передозування.

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

Повідомлялося про гостре передозування монтелукасту. Ці випадки стосувалися дорослих та дітей, які приймали дозу понад 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Отримані клінічні та лабораторні показники були в межах профілю безпеки у дорослих пацієнтів і дітей. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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

Побічні реакції.

Впродовж клінічних досліджень тривале лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки.

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 у недоступному для дітей місці.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в 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.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

