

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
№ _____
Регистрационное свидетельство
№ _____

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения лекарственного средства

МОНТУЛАР® КИДС
(MONTULAR® KIDS)

Состав:

действующее вещество: монтелукаст натрия (montelukast sodium);
каждая таблетка жевательная содержит монтелукаста натрия в пересчете на монтелукаст 5 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН 112),
гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, железа оксид красный (Е 172),
аспартам (Е 951), ароматизатор «Вишня 501027AP0551», манит (Е 421), магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки жевательные.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки от светло-розового до розового цвета без оболочки с имеющимися вкраплениями, гладкие с обеих сторон.

Фармакологическая группа. Средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
Код АТХ R03D C03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Цистеиниллейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – мощные эйкозаноиды воспаления, которые выделяются различными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проагматические медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека, и вызывают такие реакции со стороны дыхательных путей как бронхоспазм, секреция слизи, повышение проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов.

Монтелукаст при пероральном применении является активным соединением, которое с высокой избирательностью и сродством связывается с CysLT₁-рецепторами. Согласно клиническим исследованиям, монтелукаст в дозе 5 мг подавляет бронхоспазм, вызванный ингаляцией LTD₄. Бронходилатация наблюдается в течение 2 часов после перорального применения. Этот эффект был аддитивным к бронходилатации, вызванной β-агонистами. Лечение монтелукастом угнетало как раннюю, так и позднюю фазы бронхообструкции, вызванной антигенной стимуляцией. Монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшает количество эозинофилов периферической крови у взрослых пациентов и детей. В процессе отдельного исследования прием монтелукаста значительно уменьшал количество эозинофилов в дыхательных путях (по замерам в мокроте). У взрослых пациентов и детей от 2 до 14 лет

монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшает количество эозинофилов периферической крови и улучшает клинический контроль астмы.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Монтелукаст быстро всасывается после приема внутрь. После применения взрослыми натошак таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигалась через 3 часа ($T_{\max}$). Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Применение обычной пищи не влияло на биодоступность и на $C_{\max}$ при пероральном применении. Безопасность и эффективность были подтверждены в ходе клинических исследований при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг независимо от времени приема пищи.

Для таблеток жевательных по 5 мг показатель $C_{\max}$ у взрослых достигался через 2 часа после приема натошак. Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 73% и снижается до 63% при приеме со стандартной пищей.

После приема натошак таблеток жевательных по 4 мг у детей в возрасте от 2 до 5 лет показатель $C_{\max}$ достигается через 2 часа после приема препарата. Среднее значение $C_{\max}$ на 66% выше, а среднее $C_{\min}$ ниже, чем у взрослых после приема таблеток по 10 мг.

Распределение

Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в стационарной фазе в среднем составляет от 8 до 11 литров. В процессе исследований на крысах с применением радиоактивно меченого монтелукаста прохождение через гематоэнцефалический барьер было минимальным. Кроме того, во всех других тканях концентрации меченого радиоизотопом материала через 24 часа после приема дозы также оказались минимальными.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется. Во время исследований с применением терапевтических доз концентрации метаболитов монтелукаста в стационарном состоянии плазмы крови у взрослых и пациентов детского возраста не определяются.

Цитохром P450 2C8 является основным ферментом в метаболизме монтелукаста. Кроме того, цитохромы CYP 3A4 и 2C9 играют незначительную роль в метаболизме монтелукаста, хотя итраконазол (ингибитор CYP 3A4) не менял фармакокинетические показатели монтелукаста у здоровых добровольцев, получавших 10 мг монтелукаста в сутки. Согласно результатам исследований *in vitro* с использованием микросом печени человека, терапевтические плазменные концентрации монтелукаста не угнетают цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Участие метаболитов в терапевтическом действии монтелукаста является минимальным.

Выведение

Клиренс монтелукаста в плазме крови у здоровых взрослых добровольцев в среднем составляет 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста, меченого изотопом, 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% – с мочой. В совокупности с биодоступностью монтелукаста при пероральном применении этот факт указывает, что монтелукаст и его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Исследования с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводили. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции почек не считается необходимой. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) нет.

При приеме больших доз монтелукаста (в 20 и 60 раз превышающих дозу, рекомендованную для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдается при приеме рекомендованной дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Клинические характеристики.

Показания.

- Как дополнительное лечение при бронхиальной астме у пациентов в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени, которая недостаточно контролируется ингаляционными кортикостероидами, а также при недостаточном клиническом контроле астмы с помощью агонистов β -адренорецепторов короткого действия, которые применяют при необходимости.
- Как альтернативный метод лечения вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов для пациентов в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени, у которых не отмечали в последнее время серьезных приступов бронхиальной астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, а также для тех, которые не могут применять ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Профилактика астмы, доминирующим компонентом которой является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, у пациентов в возрасте от 6 до 14 лет.
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Поскольку польза от применения монтелукаста у пациентов с аллергическим ринитом может превышать риск возникновения психоневрологических симптомов (см. раздел «Особенности применения»), лекарственное средство Монтулар® Кидс следует применять в качестве препарата резерва пациентам с неадекватным ответом или непереносимостью альтернативной терапии.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно применяются для профилактики или длительного лечения астмы. При исследовании взаимодействия между лекарственными средствами рекомендуемая клиническая доза монтелукаста не имела значительного клинического влияния на фармакокинетику таких лекарственных средств: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

У пациентов, которые одновременно принимали фенobarбитал, площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) для монтелукаста снижалась примерно на 40%. Поскольку монтелукаст метаболизируется CYP 3A4, 2C8 и 2C9, необходимо быть осторожным, особенно в отношении детей, при применении с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, например с фенитоином, фенobarбиталом и рифампицином.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинического исследования взаимодействия лекарственных средств, включающие монтелукаст и розиглитазон (маркерный субстрат, представляющий лекарственные средства, которые метаболизируются преимущественно CYP 2C8), показали, что монтелукаст не является ингибитором CYP 2C8 *in vivo*. Таким образом, монтелукаст не влияет в значительной степени на метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью этого фермента (например, паклитаксела, розиглитазона и репаглинида).

Во время исследований *in vitro* было установлено, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8, в меньшей степени – 2C9 и 3A4. В процессе клинического исследования взаимодействия лекарственных средств с применением монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора CYP 2C8 и 2C9) гемфиброзил повышал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При одновременном применении с гемфиброзилом или другими мощными ингибиторами CYP 2C8 коррекция дозы монтелукаста не требуется, но врач должен учитывать повышенный риск возникновения побочных реакций.

По результатам исследований *in vitro*, не ожидается возникновения клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, с триметопримом). Одновременное применение монтелукаста с итраконазолом, сильным ингибитором CYP 3A4, не приводило к существенному повышению системной экспозиции монтелукаста.

Особенности применения.

Пациентов следует предупредить, что Монтулар® Кидс для перорального применения не следует применять для лечения острых приступов астмы, а также о том, что они должны всегда иметь при себе соответствующее лекарственное средство экстренной помощи. При остром приступе следует применять ингаляционные β-агонисты короткого действия. Пациентам необходимо как можно быстрее проконсультироваться с врачом в случае, если им нужно большее, чем обычно, количество ингаляций β-агонистов короткого действия.

Не следует проводить резкой замены ингаляционных или пероральных кортикостероидных препаратов монтелукастом.

Нет данных, подтверждающих, что дозу пероральных кортикостероидов можно уменьшить при одновременном применении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические средства, в том числе монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда вместе с клиническими проявлениями васкулита, соответствующими так называемому синдрому Чарга–Стросса, лечение которого производится с помощью системных кортикостероидов. Такие случаи иногда были связаны с уменьшением дозы или отменой терапии кортикостероидами. Вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть связаны с появлением синдрома Чарга–Стросса, нельзя опровергнуть или подтвердить. Врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшения легочной симптоматики, осложнения со стороны сердца и/или нейропатии. Пациентов, у которых возникли такие симптомы, следует повторно обследовать и пересмотреть их схему лечения.

Лечение монтелукастом не позволяет пациентам с аспиринозависимой астмой применять ацетилсалициловую кислоту или другие нестероидные противовоспалительные средства.

Сообщалось о возникновении психоневрологических реакций у взрослых, подростков и детей, получавших монтелукаст (см. раздел «Побочные реакции»). Пациенты и врачи должны быть внимательными к психоневрологическим реакциям. Пациентам и/или лицам, которые за ними ухаживают, следует дать указания о том, чтобы они сообщали своему врачу в случае возникновения таких реакций. Врачи должны тщательно оценивать риски и преимущества продолжения применения лекарственного средства Монтулар® Кидс, если такие реакции возникают.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство Монтулар® Кидс содержит аспартам (Е 951) – источник фенилаланина, который является опасным для больных фенилкетонурией.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Исследования на животных не демонстрируют вредного влияния на беременность или эмбриональное/фетальное развитие.

Имеющиеся данные из опубликованных проспективных и ретроспективных когортных исследований с применением монтелукаста беременными женщинами, которые оценивают

значимые врожденные пороки у детей, не установили риска, связанного с применением лекарственного средства. Имеющиеся исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях – ретроспективный сбор данных, и несовместимые группы сравнения.

Кормление грудью. Исследования на крысах показали, что монтелукаст проникает в молоко. Неизвестно, выводится ли монтелукаст в грудное молоко у женщин.

Монтелукаст можно применять в период кормления грудью, только если это считается безусловно необходимым.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Монтелукаст не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Однако пациенты сообщали о сонливости или головокружении.

Способ применения и дозы.

Для перорального приема. Таблетки следует разжевывать перед глотанием. Лекарственное средство необходимо применять детям под присмотром взрослых.

Дозировка

Рекомендуемая доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляет 1 таблетку жевательную (5 мг) в сутки, применяют вечером. Препарат следует принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Нет необходимости в коррекции дозы для этой возрастной группы.

Общие рекомендации

Как дополнительное лечение при бронхиальной астме у пациентов с персистирующей астмой легкой и средней степени.

Терапевтическое воздействие монтелукаста на показатели контроля астмы наступает в течение 1 суток. Пациентам следует рекомендовать продолжать принимать монтелукаст, даже если достигнут контроль астмы, а также в периоды обострения астмы.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции почек или с нарушениями функции печени от легкой до средней степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени. Дозировка для мальчиков и девочек является одинаковой.

Как альтернативный метод лечения вместо низкодозовых ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой степени.

Монтелукаст не рекомендуется в качестве монотерапии у пациентов с персистирующей астмой средней степени. Применение монтелукаста в качестве альтернативы низкодозовым ингаляционным кортикостероидам детям в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени следует рассматривать только для пациентов, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требовавших применения пероральных кортикостероидов, и которые не могут применять ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Показания»). Персистирующая астма легкой степени определена как возникновение симптомов астмы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в сутки, возникновение ночных симптомов чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю, нормальная функция легких в периодах между эпизодами. Если достаточного контроля астмы не достигнуто, в дальнейшем (обычно в течение 1 месяца) следует определить необходимость дополнительной или другой противовоспалительной терапии, основываясь на последовательной системе лечения астмы. Следует периодически оценивать состояние пациентов относительно контроля астмы.

Профилактика астмы у пациентов в возрасте от 6 до 14 лет, у которых основным компонентом астмы является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Монтелукаст рекомендован пациентам в возрасте от 6 до 14 лет для профилактики бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, который может быть основным проявлением персистирующей астмы, при которой необходимо применение ингаляционных кортикостероидов. Состояние пациентов следует оценить после 2–4 недель лечения монтелукастом. Если достаточного ответа не достигнуто, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительной или иной терапии.

Применение монтелукаста в зависимости от другого лечения астмы.

Когда монтелукаст применяется в качестве дополнительной терапии к ингаляционным кортикостероидам, не следует резко заменять им ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Особенности применения»).

Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Для облегчения симптомов аллергического ринита время приема монтелукаста подбирают индивидуально.

Дети.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Монтулар® Кидс, жевательные таблетки по 5 мг, детям в возрасте до 6 лет не установлены. Препарат применяют детям в возрасте от 6 до 14 лет.

Передозировка.

В процессе исследований хронической астмы монтелукаст назначали в дозах до 200 мг в сутки взрослым пациентам в течение 22 недель, а при кратковременных исследованиях – до 900 мг в сутки в течение примерно одной недели; клинически значимые побочные реакции отсутствовали.

При постмаркетинговом применении и во время клинических исследований поступали сообщения об острой передозировке препаратом монтелукаста. Эти данные включали прием препарата взрослыми и детьми в дозах, превышающих 1000 мг (примерно 61 мг/кг у ребенка в возрасте 42 месяца). Полученные клинические и лабораторные данные соответствовали профилю безопасности у взрослых пациентов и детей. В большинстве случаев передозировки о побочных реакциях не сообщалось.

Симптомы.

Чаще всего наблюдались побочные реакции, которые соответствовали профилю безопасности препарата и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Лечение.

Специальной информации по лечению передозировки монтелукастом нет. Неизвестно, выводится ли монтелукаст с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

Побочные реакции.

Частота возникновения побочных реакций при применении монтелукаста (жевательные таблетки или гранулы по 5 мг) оценивалась в ходе клинических исследований с участием 1750 детей с персистирующей астмой в возрасте от 6 до 14 лет.

В трех плацебо-контролируемых исследованиях (одно 8-недельное исследование; n = 201 и два 56-недельных исследования; n = 615) с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет, получавших лечение монтелукастом, чаще всего (от $\geq 1/100$ до $< 1/102\%$) наблюдалась головная боль. Частота случаев ее возникновения была выше, чем в группе плацебо.

Во время клинических исследований при пролонгированном лечении ограниченного количества взрослых пациентов в течение 2 лет и детей от 6 до 14 лет в течение 12 месяцев профиль безопасности не менялся.

Постмаркетинговый период

Побочные реакции, о которых сообщалось в постмаркетинговом периоде, указаны согласно классам систем органов и с использованием специальных терминов (см. таблицу). Частота определена по данным клинических исследований.

Системы органов	Побочные реакции	Частота*
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей**	Очень часто
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Тенденция к усилению кровоточивости	Редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	Нечасто
	Эозинофильная инфильтрация печени	Очень редко
Со стороны психики	Нарушение сна (в том числе ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм), тревожность, ажитация (включая агрессивное поведение или враждебность), депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор [§])	Нечасто
	Нарушение внимания, ухудшение памяти, тик	Редко
	Галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивное расстройство, дисфемия	Очень редко
Со стороны нервной системы	Головокружение, вялость, парестезия/гипестезия, судороги	Нечасто
Со стороны сердца	Пальпитация	Редко
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Нечасто
	Синдром Чарга–Стросса (см. раздел «Особенности применения»), легочная эозинофилия	Очень редко
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея***, тошнота***, рвота***	Часто
	Сухость во рту, диспепсия	Нечасто
Со стороны пищеварительной систем	Повышение уровня трансаминаз сыворотки (АЛТ, АСТ)	Часто
	Гепатит (включая холестатическое, гепатоцеллюлярное и смешанное поражение печени)	Очень редко
Со стороны кожи и подкожных тканей	Высыпания***	Часто
	Гематома, крапивница, зуд	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Редко
	Узловатая эритема, мультиформная эритем	Очень редко

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы	Нечасто
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Энурез у детей	Нечасто
Общие нарушения и побочные реакции, вызванные приемом лекарственного средства	Пирексия***	Часто
	Астения/усталость, недомогание, отек	Нечасто
* Частота определена по частоте сообщений в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). ** Эта побочная реакция наблюдалась с частотой «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо, во время клинических исследований. *** Эта побочная реакция наблюдалась с частотой «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо, во время клинических исследований. § Эта побочная реакция наблюдалась с частотой «редко».		

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза применения лекарственного средства. Квалифицированных работников в сфере здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в соответствии с локальной системой отчетности.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 3 или по 9 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД /
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Плот № М-3, Индор Спешел Икономик Зоун, Фэйз-II, Питампур, Дист. Дхар, Мадхья Прадеш, Пин 454774, Индия /
Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

Дата последнего пересмотра.