

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КУЛЕНТО
(CULENTO)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст;

1 саше містить монтелукасту (у формі монтелукасту натрію) 4 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат.

Лікарська форма. Гранули.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідний гранульований порошок білого або майже білого кольору.

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), наявними в дихальних шляхах людини, і викликають таку реакцію, як бронхоспазм, секреція слизу, посилення проникності судин 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 пригнічує бронхоспазм після інгаляції LTD₄ у дозі 5 мг. 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 бронхоконстрикції, спричиненої антигенною стимуляцією. Монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. У процесі окремого дослідження прийом монтелукасту значно зменшував число еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння). У дорослих пацієнтів і дітей віком від 2 до 14 років монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові та покращує клінічний контроль астми.

Під час досліджень за участю дорослих монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо продемонстрував значне поліпшення показника ранкового об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) (зміна від початкового на 10,4 % і 2,7 % відповідно), ранкової пікової швидкості видиху (РПШВ) (зміна від початкового на 24,5 л/хв і 3,3 л/хв відповідно) і достовірне зменшення загального застосування β-агоністів (зміна від початкового на – 26,1 % і – 4,6 % відповідно). Поліпшення повідомлених пацієнтом показників денних і нічних симптомів астми було достовірно кращим, ніж при застосуванні плацебо.

Дослідження за участю дорослих продемонстрували здатність монтелукасту доповнювати клінічний ефект інгаляційних кортикостероїдів (зміна (у процентах) початкового показника для інгаляційного беклометазону з монтелукастом порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ₁: 5,43 % та 1,04 %; застосування β-агоністів: – 8,70 % та 2,64 %). Порівняно з

інгаляційним беклометазоном (200 мкг 2 рази на добу, спейсерний пристрій) монтелукаст продемонстрував більш швидшу початкову відповідь, хоча упродовж 12-тижневого дослідження беклометазон спричинив більш виражений середній терапевтичний ефект (зміна початкового показника для монтелукасту порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ₁: 7,49 % та 13,3 %; застосування β-агоніста: –28,28 % та –43,89 %). Проте, порівняно з беклометазоном, у більшій кількості пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнута подібна клінічна відповідь (тобто у 50 % пацієнтів, які отримували лікування беклометазоном, досягнуто поліпшення ОФВ₁ приблизно на 11 % і більше порівняно з початковим, тоді як у 42 % пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнуто такої ж відповіді).

У процесі 8-тижневого дослідження за участю дітей віком від 6 до 14 років монтелукаст у дозі 5 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо достовірно покращував респіраторну функцію (зміна від початкового показника ОФВ₁: 8,71 % порівняно з 4,16 %, зміна показника РПШВ: 27,9 л/хв порівняно з 17,8 л/хв) і знижував частоту застосування β-агоністів за потребою (зміна від початкового показника на –11,7 % порівняно з +8,2 %).

У процесі 12-місячного дослідження порівняння ефективності монтелукасту та інгаляційного флутиказону для контролю астми у дітей віком від 6 до 14 років із персистою астмою легкого ступеня монтелукаст виявляв не меншу ефективність, ніж флутиказон, щодо збільшення (у відсотковому вираженні) кількості днів без застосування швидкодіючих лікарських засобів для невідкладної допомоги (первинна кінцева точка). У середньому за 12-місячний період лікування відсотковий показник кількості днів без застосування невідкладної терапії збільшився з 61,6 до 84,0 у групі монтелукасту і з 60,9 до 86,7 у групі флутиказону. У групах відмінність у відсотковому вираженні середньоквадратичного (LS) збільшення кількості днів без застосування швидкодіючих лікарських засобів для невідкладної допомоги була статистично значуща (–2,8 з 95 % ДІ –4,7; –0,9), але в межах заздалегідь встановленої клінічної не меншої ефективності.

Монтелукаст і флутиказон також покращували контроль астми відносно вторинних змінних, що оцінювалися упродовж 12-місячного періоду лікування.

ОФВ₁ збільшився з 1,83 л до 2,09 л у групі монтелукасту і з 1,85 л до 2,14 л у групі флутиказону. Міжгрупова відмінність показника LS відносно збільшення ОФВ₁ становила –0,02 л із 95 % ДІ –0,06; 0,02. Середнє відсоткове збільшення від початкових показників належного ОФВ₁ склало 0,6 % у групі лікування монтелукастом і 2,7 % у групі лікування флутиказоном. Відмінність показника LS від початкових показників належного ОФВ₁ була достовірною: –2,2 % з 95 % ДІ –3,6; –0,7.

Показник кількості днів із застосуванням β-агоніста знизився з 38,0 % до 15,4 % у групі монтелукасту і з 38,5 % до 12,8 % у групі флутиказону. Міжгрупова відмінність показника LS відносно відсотка днів із застосуванням β-агоніста була достовірною: 2,7 із 95 % ДІ 0,9; 4,5.

Показник кількості пацієнтів із нападом астми (напад астми визначено як період погіршення перебігу астми, що вимагає лікування пероральними стероїдами, незапланованого відвідування лікаря, невідкладної допомоги або госпіталізації) склав 32,2 % у групі монтелукасту і 25,6 % у групі флутиказону; коефіцієнт розбіжності (95 % ДІ) достовірний: дорівнює 1,38 (1,04; 1,84).

Показник кількості пацієнтів, які застосовували системні (в основному пероральні) кортикостероїди в період дослідження, склав 17,8 % у групі монтелукасту і 10,5 % у групі флутиказону. Міжгрупова відмінність показника LS була достовірною: 7,3 % з 95 % ДІ 2,9; 11,7.

У процесі 12-тижневого, плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 2 до 5 років монтелукаст у дозі 4 мг 1 раз на добу покращував показники контролю астми порівняно з плацебо, незалежно від супутньої контролюючої терапії (кортикостероїди для інгаляцій/у небулайзерах, натрію кромоглікат для інгаляцій/у небулайзерах). 60 % пацієнтів не отримували іншої контролюючої терапії. Монтелукаст покращував денні симптоми (включаючи кашель, хрипи, утруднення дихання і обмеження активності) і нічні симптоми порівняно з плацебо. Монтелукаст також знижував частоту застосування β-агоністів за

потребою і невідкладного застосування кортикостероїдів при погіршенні перебігу астми порівняно з плацебо. Пацієнти, які застосовували монтелукаст, мали більшу кількість днів без проявів астми, ніж пацієнти, які отримували плацебо. Терапевтичний ефект досягався після прийому першої дози.

У процесі 12-місячного плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 2 до 5 років з астмою легкого ступеня та епізодичними загостреннями монтелукаст у дозі 4 мг 1 раз на добу достовірно ($p \leq 0,001$) зменшував річну частоту епізодів загострення (ЕЗ) астми порівняно з плацебо (1,60 ЕЗ та 2,34 ЕЗ відповідно) [ЕЗ визначені як ≥ 3 послідовних днів із денними симптомами, що вимагають застосування β -агоністів або кортикостероїдів (пероральних або інгаляційних), або госпіталізації для лікування астми]. Відсоток зниження річного показника ЕЗ склав 31,9 %, з 95 % ДІ 16,9; 44,1.

Під час плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 6 місяців до 5 років з інтермітуючою (але не персистуючою) астмою лікування монтелукастом тривало впродовж 12 місяців за схемою 4 мг 1 раз на добу або 12-денними курсами з початком кожного курсу при виникненні епізоду інтермітуючих симптомів. Не спостерігалось вираженої відмінності у пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом у дозі 4 мг, та тими, хто отримував плацебо, відносно кількості епізодів астми, що переходять у напад астми (визначений як епізод астми, що вимагає позапланового відвідування лікаря, пункту невідкладної допомоги або лікарні; чи лікування із застосуванням пероральних, внутрішньовенних або внутрішньом'язових кортикостероїдів).

Ефективність монтелукасту у пацієнтів віком від 6 місяців до 2 років підтверджується шляхом екстраполяції даних щодо ефективності у пацієнтів з бронхіальною астмою віком від 2 років та ґрунтується на подібних фармакокінетичних даних, а також на припущенні, що перебіг захворювання, патофізіологія та ефект монтелукасту подібні у цих вікових групах.

Достовірне зменшення бронхоспазму, пов'язаного з фізичним навантаженням (БФН), було продемонстровано під час 12-тижневого дослідження у дорослих (максимальне зниження ОФВ₁ 22,33 % для монтелукасту порівняно з 32,40 % для плацебо; час до відновлення в межах 5 % від початкового ОФВ₁ 44,22 хв порівняно з 60,64 хв). Цей ефект спостерігався упродовж 12-тижневого періоду дослідження. Зниження БФН також було продемонстровано під час короткого дослідження за участю дітей віком від 6 до 14 років (максимальне зниження ОФВ₁ 18,27 % порівняно з 26,11 %; час до відновлення в межах 5 % від початкового ОФВ₁ 17,76 хв порівняно з 27,98 хв). Ефект в обох дослідженнях був продемонстрований у кінці інтервалу при прийомі 1 раз на добу.

У пацієнтів з чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти, які отримували поточну терапію інгаляційними та/або пероральними кортикостероїдами, лікування монтелукастом порівняно з плацебо призводило до значного поліпшення контролю астми (зміна початкового показника ОФВ₁ становить 8,55 % проти -1,74 % і зміна від початкового в зниженні загального застосування β -агоніста -27,78 % проти 2,09 %).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування монтелукаст швидко абсорбується. Після прийому 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 складала 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 монтелукасту. Середнє значення C_{max} на 66 % вище, а середнє C_{min} нижче, ніж у дорослих, після прийому таблеток по 10 мг.

При застосуванні монтелукасту натще дорослим було встановлено, що лікарські форми – гранули для прийому внутрішньо (4 мг) і жувальні таблетки (4 мг) – є біоеквівалентними. Після перорального прийому монтелукасту в дозі 4 мг у формі гранул пацієнтам віком від 6 місяців до 2 років C_{max} досягається через 2 години; при цьому значення C_{max} приблизно в 2 рази вище, ніж у дорослих при прийомі монтелукасту в дозі 10 мг у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою. При пероральному прийомі монтелукасту у вигляді гранул одночасно з яблучним пюре або їжею з високим вмістом жирів його фармакокінетика клінічно значуще не змінюється при оцінці площі під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC) (1225,7 і 1223,1 нг*год/мл при прийомі з та без яблучного пюре відповідно, 1191,8 і 1148,5 нг*год/мл при прийомі з та без їжі з високим вмістом жирів відповідно).

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. 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 концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в 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 в 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 проводилися. 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 порушеннями функції печінки 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) спостерігалось зниження концентрації теофіліну в плазмі крові. Цей ефект не спостерігається при прийомі рекомендованої дози 10 мг 1 раз на добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів віком від 6 місяців до 5 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 за потребою.

- Альтернативне 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 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарський засіб можна застосовувати 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 важливого 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, АUC для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується за допомогою CYP 3A4, 2C8 і 2C9, слід дотримуватися обережності, особливо щодо дітей, при його одночасному застосуванні 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 включають монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат; лікарський засіб, 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 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 і 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 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 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.

Діагноз персистою бронхіальної астми у дітей віком від 6 місяців до 2 років повинен бути встановлений педіатром або пульмонологом.

Пацієнтів необхідно попередити, що монтелукаст ніколи не застосовують 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. Пацієнти повинні якнайшвидше проконсультуватися з лікарем, якщо вони потребують більшої кількості β-агоніста короткої дії, ніж зазвичай.

Не слід проводити різкої заміни інгаляційних або пероральних кортикостероїдних препаратів на цей лікарський засіб.

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

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій у дорослих, підлітків та дітей, які застосовують монелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі повинні бути уважними до психоневрологічних реакцій. Пацієнтам та/або доглядачам 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, якщо такі реакції виникають.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Чарга – Стросса, лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки зазвичай (але не завжди) були пов'язані зі зменшенням дози або відміною кортикостероїдного засобу. 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, васкулітних висипань, 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.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на саше, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дану лікарську форму застосовують дітям віком від 6 місяців до 5 років.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дану лікарську форму застосовують дітям віком від 6 місяців до 5 років.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

Лікарський засіб необхідно застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Дозування.

Дітям віком від 6 місяців до 5 років лікарський засіб застосовувати у дозі 1 саше (4 мг) 1 раз на добу, ввечері. Корекція дози для пацієнтів цієї групи не потрібна.

Клінічні дані щодо ефективності застосування монтелукасту пацієнтам із бронхіальною астмою віком від 6 місяців до 2 років обмежені.

У разі відсутності відповіді на лікування застосування лікарського засобу слід припинити.

Спосіб застосування.

Гранули слід приймати внутрішньо, безпосередньо ковтаючи або змішуючи в ложці з м'якою їжею холодної або кімнатної температури (наприклад, яблучне пюре, морозиво, морква і рис).

Саше слід розкривати безпосередньо перед застосуванням, після відкриття всю дозу слід прийняти негайно (протягом 15 хвилин).

При змішуванні з їжею лікарський засіб не можна зберігати для подальшого застосування.

Вміст саше не слід розводити в рідині, проте після прийому внутрішньо його можна запити.

Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Загальні рекомендації.

Терапевтичний вплив монтелукасту на показники контролю астми настає упродовж 1 дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати приймати лікарський засіб, навіть якщо досягнуто контролю астми, а також в 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 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 день, 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, слід розглянути питання про додаткову або іншу терапію.

Застосування лікарського засобу залежно від іншого лікування астми.

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

Діти.

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 місяців, оскільки безпека та ефективність монтелукасту в цій віковій групі не встановлені.

Передозування.

Жодної спеціальної інформації щодо лікування передозувань монтелукастом немає. У процесі досліджень хронічної астми монтелукаст застосовували в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а у короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно одного тижня, при цьому клінічно важливі побічні реакції не виникали.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування монтелукастом. Вони включали прийом лікарського засобу дорослими і 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. Найчастіше спостерігалися побічні реакції, що відповідали профілю безпеки монтелукасту та включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Побічні реакції.

У процесі клінічних досліджень монтелукасту у дітей віком від 6 місяців до 5 років часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

З боку нервової системи:

гіперкінезія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:

астма.

З боку травного тракту:

абдомінальний біль, діарея.

З боку шкіри і підшкірних тканин:

екзематозний дерматит, висипання.

З боку організму в цілому:

спрага.

Побічні реакції, про які повідомлялось у постмаркетинговий період, вказано згідно з класами систем органів з наступною частотою: 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 ($< 1/10000$).

Інфекції та інвазії:

дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів*.

З боку системи крові та лімфатичної системи:

рідко – тенденція до посилення кровоточивості; дуже рідко – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

нечасто – реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія; дуже рідко – еозинофільна інфільтрація печінки.

З боку психіки:

нечасто – порушення сну, у тому числі нічні жахи, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, ажитація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор[§]); рідко – порушення уваги, погіршення пам'яті, тик; дуже рідко – галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), obsesивно-компульсивні розлади, дисфемія.

З боку нервової системи:

нечасто – запаморочення, сонливість, парестезія/гіпестезія, судоми.

З боку серця:

рідко – пальпітація.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:

нечасто – носова кровотеча; дуже рідко – синдром Чарга – Стросса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія.

З боку травного тракту:

часто – діарея**, нудота**, блювання*; нечасто – сухість у роті, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи:

часто – підвищення рівня трансаміназ плазми крові (АЛТ, АСТ); дуже рідко – гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки).

З боку шкіри і підшкірних тканин:

часто – висипання**;
нечасто – гематома, кропив'янка, свербіж; рідко – ангіоневротичний набряк; дуже рідко – вузликова еритема, мультиформна еритема.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:

нечасто – артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

нечасто – енурез у дітей.

З боку організму в цілому:

часто – пірексія** ; нечасто – астенія/втома, нездужання, набряк.

*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.

§Рідко.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиком при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 0,5 г гранул у саше; по 28 саше у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./
WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул,
Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина/
WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey.