МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006754-030221
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МОНТЕЛЮСТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: МОНТЕЛЮСТ

Международное непатентованное или группировочное наименование: монтелукаст

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Состав на одну таблетку

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: монтелукаст натрия (в пересчете на монтелукаст) – 10,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 101 83,400 мг, лактозы моногидрат 100,000 мг, кроскармеллоза натрия 5,000 мг, динатрия эдетат 0,200 мг, магния стеарат 1,000 мг;

пленочная оболочка Опадрай желтый 20A82938: гипромеллоза 1,750 мг, гипролоза 1,750 мг, титана диоксид (Е 171) 1,460 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,036 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,004 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Цистеинил лейкотриены (LTC_4, LTD_4, LTE_4) являются сильными медиаторами воспаления – эйкозаноидами, которые выделяются разными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами. Цистеинил-лейкотриеновые рецепторы 1 типа (CysLT1-рецепторы) присутствуют в дыхательных путях человека (в том числе, в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах) и других клетках провоспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Цистеинил-лейкотриены коррелируют с патофизиологией бронхиальной астмы и аллергического ринита. При бронхиальной астме лейкотриен-опосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов. При аллергическом рините после воздействия аллергена происходит высвобождение цистеинил-лейкотриенов из провоспалительных клеток слизистой оболочки полости носа во время ранней и поздней фаз аллергической реакции, что проявляется симптомами аллергического ринита. При интраназальной пробе с цистеинил-лейкотриенами было продемонстрировано повышение резистентности воздухоносных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст – высокоактивное при приеме внутрь лекарственное средство, которое значительно улучшает показатели воспаления при бронхиальной астме. По данным биохимического и фармакологического анализа монтелукаст с высоким сродством и избирательностью связывается с CysLT1-рецепторами, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (таких как простагландиновые, холинергические или ß-адренергические рецепторы). Монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиниловых лейкотриенов LTC_4, LTD_4 и LTE_4 путем связывания с CysLT1-рецепторами, не оказывая стимулирующего действия на данные рецепторы. Монтелукаст ингибирует CysLT-рецепторы в дыхательных путях, что подтверждается способностью блокировать развитие бронхоспазма в ответ на вдыхание LTD_4 у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD_4.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную $ß_2$-адреномиметиками.

Применение монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг в день, принимаемых однократно, эффективность препарата не повышает.

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых при приеме натощак таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 3 часа. Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 64%. Прием пищи не влияет на C_{max} в плазме крови и биодоступность препарата.

Распределение

Монтелукаст связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объем распределения монтелукаста в состоянии равновесной концентрации составляет в среднем 8-11 литров. Исследования с радиоактивно меченым монтелукастом, проведенные на крысах, указывают на минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации меченого препарата через 24 часа после введения были минимальными во всех других тканях.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется. При исследовании терапевтических доз у взрослых и детей концентрация метаболитов монтелукаста в равновесном состоянии в плазме не определяется.

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что в метаболизме монтелукаста участвуют изоферменты цитохрома Р450: 3А4, 2С8 и 2С9. Согласно результатам исследований, проведенным *in vitro* в микросомах печени человека, монтелукаст в терапевтической концентрации в плазме крови не ингибирует изоферменты цитохрома Р450: 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 и 2D6.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь радиоактивно меченого монтелукаста 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% – с мочой, что подтверждает, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью.

Период полувыведения монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часов. Фармакокинетика монтелукаста сохраняет практически линейный характер при приеме внутрь доз свыше 50 мг. При приеме монтелукаста в утренние и вечерние часы различий фармакокинетики не наблюдается. При приеме 10 мг монтелукаста 1 раз в сутки наблюдается умеренная (около 14%) кумуляция активного вещества в плазме.

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Пол

Фармакокинетика монтелукаста у женщин и мужчин сходная.

Пожилые пациенты

При однократном приеме внутрь 10 мг монтелукаста фармакокинетический профиль и биодоступность сходны у пожилых и пациентов молодого возраста. Период полувыведения монтелукаста из плазмы несколько длиннее у пожилых людей. Коррекция дозы препарата у пожилых людей не требуется.

Раса

Не выявлено различий в клинически значимых фармакокинетических эффектах у пациентов различных рас.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и клиническими проявлениями цирроза печени отмечено замедление метаболизма монтелукаста, сопровождающееся увеличением площади под фармакокинетической кривой «концентрация- время» (AUC) приблизительно на 41% после однократного приема препарата в дозе 10 мг. Выведение монтелукаста у этих пациентов несколько увеличивается по сравнению со здоровыми субъектами (среднее время полувыведения – 7,4 часа). Изменения дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Почечная недостаточность

Поскольку монтелукаст и его метаболиты не экскретируются с мочой, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Корректировка дозы препарата для этой группы пациентов не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 15 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- Купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей с 15 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Детский возраст до 15 лет;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

При беременности монтелукаст следует применять, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о развитии врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых принимали монтелукаст в период беременности. Большинство этих женщин также принимали другие препараты для лечения бронхиальной астмы в период беременности. Причинно-следственная связь между приемом препарата монтелукаст и развитием врожденных дефектов конечностей не установлена.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, необходимо учитывать это при назначении препарата в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения *бронхиальной астмы* монтелукаст следует принимать вечером. При лечении *аллергических ринитов* доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку препарата монтелукаст 1 раз в сутки вечером.

Взрослые и дети в возрасте от 15 лет и старше

Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, 10 мг в сутки.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие монтелукаста на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать препарат как в период достижения контроля за симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды обострения заболевания.

Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, а также пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение препарата монтелукаст одновременно с другими видами лечения бронхиальной астмы

Препарат монтелукаст можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частоты встречаемости. Частоту встречаемости определяли следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1 000 и <1/100), *редко* (≥1/10000 и <1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000), частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

В целом монтелукаст хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто – инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Редко – повышение склонности к кровотечениям;

Очень редко – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто – реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия;

Очень редко – эозинофильная инфильтрация печени.

Нарушения психики:

Нечасто – нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор);

Редко – нарушение внимания, нарушение памяти, тик;

Очень редко – галлюцинации, дезориентация, дисфемия (заикание), суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивные симптомы.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто – головная боль;

Нечасто –,головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги.

Нарушения со стороны сердца:

Редко – учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто – носовые кровотечения;

Очень редко – легочная эозинофилия, синдром Чарджа-Стросса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто – диарея, тошнота, рвота;

Нечасто – сухость слизистых оболочек полости рта, диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто – увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови;

Очень редко – гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто – сыпь;

Нечасто – зуд, крапивница, склонность к формированию гематом;

Редко – ангионевротический отёк;

Очень редко – узловатая эритема, многоформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто – артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто – энурез у детей.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто – пирексия, астения/повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет специфичной информации о лечении передозировки препаратом монтелукаста. Симптомов передозировки после длительного (22 недели) лечения взрослых больных бронхиальной астмой в дозе 200 мг в сутки, либо после краткосрочного лечения (в течение 1 недели) в дозе 900 мг в сутки, не наблюдалось.

Имели место случаи острой передозировки (прием не менее 1000 мг препарата в сутки) препаратом монтелукаста в пострегистрационный период и во время клинических исследований у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные

свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности монтелукаста у детей, взрослых и пожилых пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные побочные эффекты согласуются с профилем безопасности.

Лечение в случае острой передозировки симптоматическое.

Данных об эффективности перитонеального диализа или гемодиализа нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или лечения аллергического ринита. Рекомендуемая терапевтическая доза монтелукаста не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадина, дигоксина и варфарина. Значение AUC монтелукаста снижается при одновременном приеме фенобарбитала примерно на 40%, но это не требует изменений режима дозирования препарата монтелукаста.

В исследованиях *in vitro* установлено, что монтелукаст ингибирует изофермент CYP 2C8 системы цитохрома P450, однако при исследовании лекарственного взаимодействия *in vivo* монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется с участием изофермента CYP 2C8 системы цитохрома P450) было показано, что монтелукаст не ингибировал изофермент CYP 2C8. Таким образом, не предполагается влияния монтелукаста на CYP 2C8-опосредованный метаболизм лекарственных препаратов (например, паклитаксела, росиглитазона, репаглинида). Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом изоферментов CYP 2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP 2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4,4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP 3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (например, при применении в дозе 200 мг/день для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/день в течение примерно одной недели не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме с гемфиброзилом корректировка дозы

монтелукаста не требуется. По результатам исследований *in vitro* не предполагается клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими известными ингибиторами CYP 2C8 (например, с триметопримом). Кроме того, совместный прием монтелукаста с одним только итраконазолом не приводил к существенному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами

Монтелукаст является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения препаратом монтелукаста можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами

Лечение препаратом монтелукаста обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, применяющим ингаляционные глюкокортикостероиды. По достижении стабилизации состояния можно начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероида под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, однако резкая замена ингаляционных глюкокортикостероидов на препарат монтелукаста не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность препарата для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому препарат монтелукаста в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия). Не следует прекращать прием препарата монтелукаста в период обострения астмы и необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия).

Пациенты с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) не должны принимать эти препараты в период лечения препаратом монтелукаста, поскольку монтелукаст, улучшая дыхательную функцию у больных аллергической бронхиальной астмой, тем не менее не может полностью предотвратить бронхоконстрикцию, вызванную НПВП.

Дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых одновременно с монтелукасом, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены

ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов на монтелукаст проводить нельзя.

У пациентов, принимавших монтелукаст, были описаны психоневрологические нарушения (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом препарата монтелукаста. Врачу необходимо обсудить данные нежелательные эффекты с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их родителям/опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

В редких случаях у пациентов, принимающих препараты для лечения бронхиальной астмы, включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, может возникнуть одно или несколько из нижеперечисленных нежелательных эффектов: эозинофилия, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или нейропатия, иногда диагностируемая как синдром Чарджа-Стросса, системный эозинофильный васкулит. Эти случаи иногда были связаны со снижением дозы или отменой терапии пероральными глюкокортикостероидами. Хотя причинно-следственной связи этих нежелательных эффектов с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, пациентам, принимающим монтелукаст, необходимо соблюдать осторожность; у таких пациентов необходимо проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Препарат МОНТЕЛЮСТ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой формой наследственной непереносимости галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный препарат.

Применение у пожилых пациентов

Различий в профилях эффективности и безопасности препарата, связанных с возрастом пациентов, не выявлено.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Данных, свидетельствующих о том, что прием монтелукаста влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не выявлено. Тем не менее, очень редко, но у некоторых пациентов отмечались сонливость и головокружение. При появлении этих признаков пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 7 таблеток в блистер из комбинированного материала ПА/Ал/ПВХ-алюминиевой фольги.

4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Адамед Фарма»

ул. Маршала Юзефа Пилсудского 5, 95-200 Пабянице, Польша

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АО «Адамед Фарма»

ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Адамед Раша»

125047, г. Москва, Лесной 4-й пер., д. 4.

Тел.: +7 (495) 225-86-26

Представитель АО «Адамед Фарма» Шатова Н.А.