

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Монтелукаст

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007799-200122

СОГЛАСОВАНО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Монтелукаст

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:

Монтелукаст

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные.

СОСТАВ

1 жевательная таблетка содержит:

Действующее вещество: монтелукаст натрия - 5,2 мг (в пересчете на монтелукаст - 5,0 мг);

Вспомогательные вещества: маннитол 203,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая (112) 81,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 3,0 мг, магния стеарат 3,0 мг, ароматизатор вишня* – 3,0 мг, аспартам 1,5 мг.

* Состав ароматизатора:

Аравийская камедь, 414 42–47 %

Идентичные натуральным вкусоароматические вещества 22–27 %

Сахар 12–17 %

Картофельный мальтодекстрин 12–17 %

Альфа-токоферол, 307 < 2 %

Вкусоароматические смеси < 2 %

Натуральные вкусоароматические вещества < 0,1 %

Кофеин < 0,01 %

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с запахом вишни.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство, блокатор лейкотриеновых рецепторов.

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 проастиhmатические медиаторы связываются с цистеинил лейкотриеновыми рецепторами. Цистеинил лейкотриеновые рецепторы 1 типа (CysL T_1 -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 астме лейкотриенопосредованные 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 CysL T_1 -рецепторами, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (таких как простагландиновые, холинергические или β -адренергические рецепторы). Монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиниловых

лейкотриенов LTC₄, LTD₄ и LTE₄ путем связывания с CysL T₁-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 LTD₄ у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD₄.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β₂-адреномиметиками.

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. При приеме натощак таблеток жевательных 5 мг максимальная концентрация (C_{max}) у взрослых достигается через 2 часа. Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 73 %. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния при длительном применении.

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 P450: 3A4, 2C8 и 2C9. Согласно результатам исследований, проведенным *in vitro* в микросомах

печени человека, монтелукаст в терапевтической концентрации в плазме крови не ингибирует изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь радиоактивно меченного 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 ($T_{1/2}$) 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. $T_{1/2}$ монтелукаста из плазмы несколько длиннее у пожилых людей. Коррекции 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 $T_{1/2}$ – 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 экстретируются 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 детей в возрасте от 6 до 14 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.
- ✓ Облегчение дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у детей в возрасте от 6 до 14 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 6-ти лет;
- фенилкетонурия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Назначение монтелукаста при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

В ходе пострегистрационного применения препарата монтелукаст сообщалось о развитии врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых

принимали препарат 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.

Неизвестно, выделяется ли препарат Монтелукаст с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, необходимо учитывать это при назначении препарата Монтелукаст кормящим грудью матерям.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Для лечения бронхиальной астмы препарат 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.

Дети в возрасте от 6 до 14 лет

Доза для детей 6-14 лет составляет одну таблетку жевательную 5 мг в сутки. Подбора дозы для этой возрастной группы не требуется.

Общие рекомендации

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

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто (от $>1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $>1/1000$ до $<1/100$), редко (от $>1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. В целом препарат хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата.

Постмаркетинговые данные:

Инфекции и инвазии

очень часто: инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: повышенная склонность к кровотечениям;

очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию;

редко: ангионевротический отек;

очень редко: эозинофильная инфильтрация печени.

Психические нарушения

нечасто: нарушения сна (включая кошмарные сновидения), 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

нечасто: головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги.

Нарушения со стороны сердца

редко: ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: носовые кровотечения;

очень редко: синдром Чарга-Стросса, легочная эозинофилия.

Желудочно-кишечные нарушения

часто: диарея, тошнота, рвота;

нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение активности сывороточных трансаминаз

(аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, (АСТ));

очень редко: гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: кожная сыпь;

нечасто: склонность к формированию гематом, крапивница, кожный зуд;

очень редко: узловатая эритема, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

нечасто: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: энурез у детей.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: пирексия (гипертермия);

нечасто: астения/повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о симптомах передозировки при приеме монтелукаста пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг в сутки в течение 22 недель и в дозе 900 мг в сутки в течение 1 недели, не выявлено.

Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 1000 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности монтелукаста у детей профилю безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Наиболее частыми симптомами были чувство жажды, сонливость, рвота, мидриаз, гиперкинезы, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Данных о возможности выведения монтелукаста путем перитонеального диализа или гемодиализа нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы, такими как бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды. Рекомендуемая терапевтическая доза монтелукаста не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадина, дигоксина и варфарина. Значение показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается у лиц, одновременно получающих фенobarбитал (приблизительно на 40 %), однако коррекции режима дозирования монтелукаста таким пациентам не требуется. В исследованиях *in vitro* показано, что монтелукаст является потенциальным ингибитором изофермента CYP2C8 системы цитохрома P450, однако данные клинических исследований взаимодействия «препарат-препарат», включающих монтелукаст и росиглитазон (предварительный субстрат представителя медицинских препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP2C8) показали, что дозы монтелукаста не ингибируют изофермент CYP2C8 *in vivo*. Следовательно, монтелукаст не оказывает заметного влияния на метаболизм медицинских препаратов, метаболизирующихся этим ферментом (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид). 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 изофермента как CYP 2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4,4 раза. Совместный прием итраконазола, сильного ингибитора изофермента CYP 3A4, вместе с гемфибрилом 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 применения монтелукаста в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (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 вместе с гемфибрилом корректировка дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований *in vitro* не предполагается клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими известными изоферментами CYP2C8 (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 (обычно после первой дозы) от лечения препаратом Монтелукаст можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами.

Лечение монтелукастом 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 Монтелукаст не

рекомендуется. Поскольку монтелукаст метаболизируется изоферментом CYP 3A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, если монтелукаст одновременно назначается с препаратами, индуцирующими изофермент CYP 3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Рекомендуется продолжать прием монтелукаста и после достижения значимого улучшения. Монтелукаст не рекомендуется применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении бронхиальной астмы пациентам следует применять лекарственные препараты экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционные бета2-адреномиметики короткого действия).

Уменьшение системной дозы глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов, получающих противоастматические средства, включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сопровождалось в редких случаях развитием синдрома Чарга-Стросса (системного эозинофильного васкулита), проявляющегося в виде эозинофилии, васкулярной сыпи, усиления выраженности легочных симптомов и, при отсутствии надлежащего лечения, кардиологических осложнений и/или нейропатии. Хотя причинно-следственной связи этих нежелательных явлений с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, при снижении системной дозы ГКС у пациентов, принимающих монтелукаст, необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующее клиническое наблюдение. Дозу ГКС, применяемых вместе с монтелукастом, нужно снижать постепенно, под наблюдением врача. Не рекомендуется резкая замена терапии ингаляционными или пероральными ГКС применением монтелукаста. Пациентам с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) следует на период лечения монтелукастом избегать контакта с этими препаратами, поскольку монтелукаст, улучшая дыхательную функцию у пациентов с аллергической бронхиальной астмой, тем не менее, не предотвращает бронхоконстрикцию, обусловленную действием НПВП. При снижении системной

дозы ГКС у пациентов, принимающих монтелукаст, необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Возрастных различий профиля эффективности и безопасности монтелукаста не выявлено.

Пациенты с фенилкетонурией должны быть проинформированы о том, что в 1 таблетке жевательной 5 мг - не менее 1,5 мг аспартама.

У пациентов, принимавших препарат монтелукаст, были описаны психоневрологические нарушения. Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом препарата монтелукаст. Врачу необходимо обсудить данные нежелательные явления (НЯ) 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.

Для 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.

Монтелукаст не рекомендуется в качестве монотерапии у пациентов со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Использование монтелукаста в качестве альтернативного варианта лечения для детей с легкой персистирующей астмой, получающих низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, следует рассматривать только для пациентов, которые не имеют в анамнезе серьезных астматических приступов, потребовавших применение пероральных глюкокортикостероидов, и которые продемонстрировали неспособность применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Если не удастся достичь удовлетворительного контроля над бронхиальной астмой (обычно в течение одного месяца), необходимо оценить необходимость в дополнительной противовоспалительной терапии на основе ступенчатой системы для лечения бронхиальной астмы. Пациентам следует периодически оценивать их контроль над бронхиальной астмой.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Данных, свидетельствующих о том, что прием монтелукаста влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено. Однако сообщалось о сонливости и головокружениях, поэтому при появлении этих признаков пациентам не рекомендуется как управление транспортными средствами, так и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки жевательные 5 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги Al.

По 28 таблеток в банку из ПЭТФ, укупоренную крышкой из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия.

По 1, 2 или 3 блистера или одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер/банка в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд.»

Адрес места производства 1:

В-9/2, Эм.Ай.Ди.Си., Уолуж, Аурангабад - 431 136, Махараштра, Индия.

или

Адрес места производства 2:

Уч.13, 14 и 15, Вилладж: Райпур, ПО. Бхагванпер, Рурки-247 661, Дист. Харидвар,
Уттаракханд, Индия.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ,
ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ**

ООО «ШЛС Фарма», Россия

111 024, г. Москва, ул. Душинская, д. 7, стр. 1, этаж 4, каб. 11

Тел. +7 (495) 970-15-80

E-mail: medinfo.russia@gmail.com

Представитель компании



Рама Сингх