

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Монтелукаст

ЛП - 004252 - 180417

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Монтелукаст

Международное непатентованное наименование: Монтелукаст

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее вещество:

Монтелукаст натрия 10,4 мг (в пересчете на монтелукаст) 10,0 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 106,7 мг, маннитол 62,2 мг, кроскармеллоза натрия 7,5 мг, гипролоза 0,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая 9,0 мг, магния стеарат 3,4 мг.

Оболочка таблетки: Опадрай желтый 20A520007 (гипромеллоза (Е 464) 40%, гипролоза (Е 463) 30%, титана диоксид (Е 171) 27,804%, воск карнаубский (Е 903) 1,25%, краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,88%, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,066%) – 5,0 мг.

Описание

Квадратные с закругленными углами таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно оранжевого с коричневатым оттенком цвета, с гравировкой «I» на одной стороне и «114» на другой.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого 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 проаастматические медиаторы связываются с цистеинил лейкотриеновыми рецепторами. Цистеинил лейкотриеновые рецепторы I типа ($CysLT_1$ -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 CysLT₁-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 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 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 β_2 -адреномиметиками.

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

Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию в плазме ($C_{\max}$) монтелукаста. У взрослых при приеме натошак монтелукаста в виде таблеток, покрытых оболочкой, $C_{\max}$ достигается через 3 часа. Биодоступность при приеме внутрь составляет 64%.

Распределение

Монтелукаст связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8-11 литров.

Концентрация монтелукаста через 24 часа после приема препарата были минимальными во всех тканях организма.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При использовании терапевтических доз концентрация метаболитов монтелукаста в плазме в равновесном состоянии у взрослых и у детей не определяется. Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP 3A4 и 2C9, при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Выведение

Клиренс монтелукаста составляет у здоровых взрослых в среднем 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста 86% от принятой дозы выводится через кишечник в течение 5 дней и менее 0,2% - почками, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью. Период полувыведения у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часа.

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 1 раз в сутки монтелукаста в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, наблюдается умеренная (около 14%) кумуляция активного вещества в плазме.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

Фармакокинетика монтелукаста у мужчин и у женщин сходна.

Возраст

При приеме 1 раз в сутки монтелукаста 10 мг фармакокинетический профиль и биодоступность сходны у пожилых и у пациентов молодого возраста.

Этническая принадлежность

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

Почечная недостаточность

Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

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 людьми (среднее время полувыведения – 7,4 часа). Изменения дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о фармакокинетике монтелукаста с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Показания к применению

- Длительное лечение и профилактика бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания.
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам.
- Профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- Купирование дневных и ночных симптомов круглогодичных и сезонных аллергических ринитов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Детский возраст до 15 лет;
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Назначение препарата Монтелукаст при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

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 монтелукаста и развитием врожденных дефектов конечностей не установлена.

Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы препарат следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов препарат может приниматься в любое время суток по желанию пациента.

Взрослые и дети с 15 лет: по 1 таблетке (10 мг) в сутки.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие препарата Монтелукаст на симптомы, отражающие течение бронхиальной астмы проявляется в течение первого дня. Пациенту следует продолжать прием препарата Монтелукаст как в период контролируемого течения бронхиальной астмы, так и в период обострения заболевания.

Для пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, коррекция дозы не требуется. Доза препарата одинакова для пациентов женского и мужского пола.

Назначение препарата Монтелукаст одновременно с другими видами лечения астмы

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В целом препарат Монтелукаст хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Повышение склонности к кровотечениям, «тромбоцитопения».

Нарушения со стороны иммунной системы:

Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени (очень редко - $<0,01\%$).

Нарушения психики:

Ажитация, в том числе агрессивное поведение или враждебность, тревожность, депрессия, дезориентация, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, раздражительность, беспокойство, сомнамбулизм, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), тремор, нарушение внимания, нарушения памяти, психомоторная активность.

Нарушения со стороны нервной системы:

Головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, гиперкинезия, судороги (очень редко $<0,01\%$).

Нарушения со стороны сердца:

Учащенное сердцебиение.

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

Носовые кровотечения, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, кашель, синусит, ринорея, «легочная эозинофилия».

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит, боль в животе, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Увеличение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени) (очень редко - <0.01%).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Ангионевротический отек, появление экхимозов, узловатая эритема, многоформная эритема, зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Артралгия, миалгия, включая спазмы мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Энурез у детей.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Астения (слабость)/усталость, отеки, пирексия, жажда. В редких случаях у пациентов с бронхиальной астмой отмечается развитие синдрома Чарджа-Стросса.

Передозировка

Симптомы: Данных о симптомах передозировки при приеме препарата 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. Имели место случаи острой передозировки (прием не менее 1000 мг препарата в сутки). Наиболее частыми нежелательными явлениями были чувство жажды, сонливость, мидриаз, гиперкинезы и боли в животе, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль.

Лечение: Лечение симптоматическое. Отсутствует информация о специфическом лечении передозировки препаратом Монтелукаст. Данных о возможности выведения монтелукаста путем перитонеального диализа или гемодиализа нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат 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 Монтелукаст.

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 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 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 гемфибрилом 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

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

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами

Лечение препаратом Монтелукаст 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.

Особые указания

Эффективность препарата Монтелукаст для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому препарат Монтелукаст в таблетках не

рекомендовано назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Препарат Монтелукаст не должен заменять ингаляционные или пероральные глюкокортикостероиды.

Отсутствуют данные, свидетельствующие о возможности снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов при сопутствующем применении препарата Монтелукаст.

У пациентов, принимающих монтелукаст, были описаны психоневрологические нарушения (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом монтелукаста. Врачу необходимо обсудить данное нежелательное явление с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их родителями/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 препарат Монтелукаст, может возникнуть системная эозинофилия, иногда сопровождающаяся клиническими проявлениями васкулита и синдрома Чарджа-Стросса. Такое состояние обычно лечат системными глюкокортикостероидами. Такие случаи обычно, но не всегда, связаны с уменьшением дозы или отменой пероральных глюкокортикостероидов. Нельзя ни исключить, ни подтвердить вероятность того, что прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов может быть связан с возникновением синдрома Чарджа-Стросса. Врачи должны знать о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулитной сыпи, нарастания легочных симптомов, осложнений со стороны сердца и/или нейропатии. Пациентам, у которых возникли вышеперечисленные симптомы, следует пройти повторное обследование, а режим их лечения должен быть пересмотрен.

Препарат не применяется для купирования приступов бронхиальной астмы в качестве препарата экстренной помощи, однако его прием не следует прекращать в период обострения.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных, свидетельствующих о том, что прием монтелукаста влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено. Однако при применении препарата имеются такие побочные эффекты, как головокружение и сонливость. Ввиду этого, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе, требующей быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

По 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ-Ал-ОПА/Ал.

По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения, срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Хетеро Лабс Лимитед

Юнит-V, ТСИИК Формулэйшн СЕЗ, Уч. № 439, 440, 441 и 458, Полепалли Вилладж, Джадчерла
Мандал, Район Махабубнагар, Штат Телангана, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр.5.

Тел/факс +7(495) 212 27 00

e-mail: InfoRussia@heterodrugs.com

Представитель фирмы



Н.С.Ахмадуллина