

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Монтелукаст, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: монтелукаст.

Каждая таблетка содержит 10,4 мг монтелукаста натрия в пересчете на 10 мг монтелукаста. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки от светло-желтого до светло-коричневого цвета с гравировкой «M9UT» и «10» на одной стороне.

На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Монтелукаст показан для взрослых и детей в возрасте от 15 лет.

Препарат Монтелукаст показан для лечения бронхиальной астмы (в комплексной терапии) у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести, которая недостаточно контролируется приемом ингаляционных глюкокортикостероидов, а также у больных, у которых применение агонистов β_2 -адренорецепторов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля бронхиальной астмы. У пациентов с бронхиальной астмой, которым показан препарат Монтелукаст, препарат также облегчает симптомы сезонного аллергического ринита. Препарат Монтелукаст показан для профилактики бронхиальной астмы, при которой доминирующим компонентом является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

По 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

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

Пациенты, получающие другие препараты для лечения бронхиальной астмы

Монтелукаст можно добавлять к лечению бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС), см. раздел 4.5.

Дети

Дети в возрасте от 15 до 18 лет

Режим дозирования для детей в возрасте от 15 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте до 15 лет

Препарат Монтелукаст противопоказан у детей в возрасте до 15 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком. Для лечения бронхиальной астмы препарат следует принимать вечером.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к монтелукасту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Детский возраст до 15 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эффективность монтелукаста для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому монтелукаст 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 β_2 -агонисты короткого действия).

Не следует прекращать прием препарата Монтелукаст в период обострения астмы и необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционных β_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 Монтелукаст, поскольку монтелукаст, улучшая дыхательную функцию у пациентов с аллергической бронхиальной астмой, тем не менее не может полностью предотвратить вызванную у них НПВП бронхоконстрикцию.

Дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых одновременно с монтелукастом, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены ингаляционных или пероральных ГКС препаратом Монтелукаст проводить нельзя.

У пациентов, принимавших монтелукаст, были описаны психоневрологические нарушения (см. раздел 4.8). Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом монтелукаста. Врачу необходимо обсудить данные нежелательные реакции с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их родителям/опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов следует сообщить об этом лечащему врачу.

ВНИМАНИЕ: ВОЗМОЖНЫ ТЯЖЕЛЫЕ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Имеются сообщения о развитии тяжелых нейропсихических расстройств (НПР), связанных с приемом монтелукаста. Виды расстройств, о которых сообщалось, чрезвычайно различаются и включают в себя (но не ограничиваются ими) следующие нежелательные реакции: возбуждение, агрессивное поведение, депрессию, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение (включая попытки суицида). Механизм развития данных НПР, связанных с применением монтелукаста, в настоящее время недостаточно изучен (см. дополнительную информацию в разделе 4.8).

Поскольку имеется риск развития НПР, польза от применения монтелукаста может не перевешивать риск, связанный с его применением у некоторых групп пациентов, особенно в случаях, когда симптомы аллергического ринита являются умеренными или заболевание может адекватно контролироваться иными методами лечения. Следует сохранять применение монтелукаста только у тех пациентов с аллергическим ринитом, у которых не наблюдается ответа на альтернативные методы лечения или они плохо переносятся.

При назначении монтелукаста следует обсудить с пациентом или лицами, осуществляющими уход за ним ожидаемую пользу и возможные риски от применения

данного лекарственного препарата. Следует предупредить пациента и (или) лиц, осуществляющих уход за ним о необходимости наблюдения за изменением характера поведения или появлением каких-либо новых нейропсихических симптомов (НПС) в период приема монтелукаста. Если наблюдается изменение поведения пациента, появление новых НПС, либо у пациента возникают суицидальные мысли и (или) поведение необходимо прекратить прием монтелукаста и незамедлительно связаться с медицинским работником (см. дополнительную информацию в разделе 4.8).

В редких случаях пациенты, получавшие противоастматические препараты, включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, испытывали одно или несколько нежелательных явлений (НЯ) из нижеперечисленных: эозинофилию, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или нейропатию, иногда диагностируемую как синдром Черджа – Стросса, системный эозинофильный васкулит. Эти случаи иногда были связаны со снижением дозы или отменой терапии пероральными ГКС. Хотя причинно-следственной связи этих НЯ с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, пациентам, принимающим монтелукаст, необходимо соблюдать осторожность; следует проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Применение у пожилых пациентов

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (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 CYP2C8 системы цитохрома P450, однако при исследовании лекарственного взаимодействия *in vivo* монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется с участием изофермента CYP2C8 системы цитохрома P450) было показано, что монтелукаст не ингибировал изофермент CYP2C8. Таким образом, не предполагается влияние монтелукаста на CYP2C8-опосредованный метаболизм лекарственных препаратов (например, паклитаксела, росиглитазона, репаглинида).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом изоферментов CYP2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4,4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A4, вместе с гемфибросилом 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 в день у взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг в день в течение примерно 1 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 CYP2C8 (например, триметоприм). 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 ГКС. По достижении стабилизации состояния можно начать постепенное снижение дозы ГКС под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных ГКС, однако резкая замена ингаляционных ГКС на препарат Монтелукаст не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Монтелукаст следует применять при беременности и в период грудного вскармливания, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Беременность

Согласно имеющимся опубликованным данным проспективных и ретроспективных когортных исследований применения монтелукаста у женщин во время беременности, у детей которых оценивались тяжелые врожденные пороки развития, не выявлено рисков, связанных с приемом препарата.

Доступные исследования имеют методологические ограничения, включая малый объем выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и несопоставимые группы сравнения.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не ожидается, что прием препарата Монтелукаст будет влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее индивидуальные реакции на препарат могут быть различными. Некоторые нежелательные реакции (такие как головокружение и сонливость), которые, как сообщалось, очень редко возникали при приеме монтелукаста, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В целом прием монтелукаста хорошо переносится. Нежелательные реакции (НР) обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота НР при лечении монтелукастом сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

Дети в возрасте от 2 до 5 лет с бронхиальной астмой

В клинических исследованиях монтелукаста приняли участие 573 пациента от 2 до 5 лет. В 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственной НР, оцененной как связанная с приемом препарата, наблюдавшейся у $> 1\%$ пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была жажда. Различия по частоте данного НР между двумя группами лечения были статистически незначимыми.

В общей сложности 426 пациентов от 2 до 5 лет получали лечение монтелукастом в течение как минимум 3 месяцев, 230 – в течение 6 месяцев или более длительно, 63 пациента – в течение 12 месяцев или более длительно. При более длительном лечении профиль НЯ не изменился.

Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой

Профиль безопасности препарата у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых и сопоставим с профилем безопасности плацебо.

В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственной НР, оцененной как связанная с приемом препарата, наблюдавшейся у $> 1\%$ пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была головная боль. Различие по частоте между двумя группами лечения было статистически незначимым.

В исследованиях по оценке темпа роста профиль безопасности у пациентов данной возрастной группы соответствовал ранее описанному профилю безопасности монтелукаста. При более длительном лечении (более 6 месяцев) профиль НЯ не изменился.

Взрослые и дети 15 лет и старше с бронхиальной астмой

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными НР, оцененными как связанные с приемом препарата, наблюдавшимися у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, были боль в животе и головная боль. Различия по частоте данных НЯ между двумя группами лечения были статистически незначимыми. При более длительном лечении (в течение 2 лет) профиль НР не изменился.

Обобщенный анализ результатов клинических исследований

Был проведен обобщенный анализ 41 плацебо-контролируемого клинического исследования (35 исследований с участием пациентов от 15 лет и старше; 6 исследований с участием пациентов от 6 до 14 лет) с использованием утвержденных методов оценки суицидальности. Среди 9929 пациентов, принимавших монтелукаст, и 7780 пациентов, принимавших в данных исследованиях плацебо, был выявлен один пациент с суицидальной настроенностью в группе пациентов, принимавших монтелукаст. Ни в одной из групп лечения не было совершено ни одного самоубийства, суицидальной попытки или других подготовительных действий, указывавших на суицидальное поведение.

Отдельно был проведен обобщенный анализ 46 плацебо-контролируемых клинических исследований (35 исследований с участием пациентов от 15 лет и старше; 11 исследований с участием пациентов от 3 месяцев до 14 лет) для оценки неблагоприятных поведенческих эффектов (НПЭ). Среди 11673 пациентов, принимавших в этих исследованиях монтелукаст, и 8827 пациентов, принимавших плацебо, процент пациентов, имеющих как минимум один НПЭ, составил 2,73 % среди пациентов, принимавших монтелукаст, и 2,27 % среди принимавших плацебо; отношение шансов составило 1,12 (95 % доверительный интервал: 0,93; 1,36).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, о которых сообщалось в период постмаркетингового применения препарата, перечислены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и специфическими НР. Категории частоты были оценены на основе соответствующих клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ¹
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
Психические нарушения	Нечасто	Нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор ²)
	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	Учащенное сердцебиение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Носовое кровотечение
	Очень редко	Синдром Черджа – Стросса (СЧС) (см. раздел 4.4)
	Очень редко	Легочная эозинофилия
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея ³ , тошнота ³ , рвота ³
	Нечасто	Сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)
	Очень редко	Гепатит (в т. ч. холестатическое, гепатоцеллюлярное и смешанное поражение печени)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь ³
	Нечасто	Склонность к формированию гематом, крапивница, зуд
	Редко	Ангioneвротический отек
	Очень редко	Узловатая эритема, многоформная 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 ³
	Часто	Астения/повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки

¹ Данная НР, которая была отнесена к категории «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также была отнесена к категории «очень часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.

² Категория частоты «редко».

³ Данное НР, которая была отнесена к категории «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также была отнесена к категории «часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомов передозировки не наблюдалось в ходе клинических исследований длительного (22 недель) лечения взрослых пациентов с бронхиальной астмой, с суточными дозами монтелукаста до 200 мг, либо в ходе коротких (около 1 недели) клинических исследований с суточными дозами до 900 мг.

Имели место случаи острой передозировки (прием не менее 1000 мг/сутки) монтелукаста в пострегистрационном периоде 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 монтелукаста.

Лечение

Нет специфичной информации о лечении передозировки монтелукастом. В случае острой передозировки лечение симптоматическое. Данных об эффективности перитонеального диализа или гемодиализа монтелукаста нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Код АТХ: R03DC03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 проагматические медиаторы связываются с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами. Цистеинил-лейкотриеновые рецепторы 1 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 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 уменьшает показатели воспаления при бронхиальной астме. По данным биохимического и фармакологического анализа, монтелукаст с высоким сродством и избирательностью связывается с CysLT_1 -рецепторами, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (такими как простагландиновые, холинергические или β -адренергические рецепторы). Монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиниловых-лейкотриенов LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 путем связывания с CysLT_1 -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 ч 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых при приеме натошак таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг максимальная концентрация ($C_{\max}$) достигается через 3 часа ($T_{\max}$). 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 (V_d) монтелукаста в состоянии равновесной концентрации (C_{ss}) составляет в среднем 8–11 л. Исследования с радиоактивно меченым монтелукастом, проведенные на крысах, указывают на минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации меченого препарата через 24 ч после введения были минимальными во всех других тканях.

Биотрансформация

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 макросом 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.

Элиминация

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 $T_{1/2}$ монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 ч. 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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 ($T_{1/2}$) 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 $T_{1/2}$ – 7,4 ч). Изменение 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная)

Магния стеарат

Состав оболочки:

Опадрай I желтый 20A23676:

Гипролоза

Гипромеллоза (HPMC 2910)

Титана диоксид (Е 171)

Краситель железа оксид желтый (Е 172)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой трехслойной (поливинилхлорид/алюминий/ориентированный полиамид) и фольги алюминиевой.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001944)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 марта 2023 года.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Монтелукаст доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>