

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Монтелукаст ФТ, 4 мг, таблетки жевательные.

Монтелукаст ФТ, 5 мг, таблетки жевательные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: монтелукаст.

Монтелукаст ФТ, 4 мг, таблетки жевательные

Каждая таблетка жевательная содержит 4 мг монтелукаста (в виде монтелукаста натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам, декстроза (входит в состав ароматизатора «Вишня» (см. раздел 4.3, 4.4)).

Монтелукаст ФТ, 5 мг, таблетки жевательные

Каждая таблетка жевательная содержит 5 мг монтелукаста (в виде монтелукаста натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам, декстроза (входит в состав ароматизатора «Вишня» (см. раздел 4.3, 4.4)).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки жевательные.

Монтелукаст ФТ, 4 мг, таблетки жевательные

Плоскоцилиндрические таблетки с фаской, розового цвета с возможными вкраплениями и мраморностью.

Монтелукаст ФТ, 5 мг, таблетки жевательные

Плоскоцилиндрические таблетки с фаской, розового цвета с возможными вкраплениями и мраморностью.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат в дозировке 4 мг предназначен для применения у детей в возрасте от 2 до 5 лет; в дозировке 5 мг предназначен для применения у детей в возрасте от 6 до 14 лет.

- В качестве дополнительного средства – лечение пациентов с персистирующей астмой от легкой до средней степени тяжести, у которых не достигнут адекватный контроль над астмой на фоне применения ингаляционных кортикостероидов и у которых β -агонисты короткого действия, применяемые «по требованию», не обеспечивают адекватный клинический контроль над течением астмы.

- В качестве альтернативы ингаляционным кортикостероидам, применяемым в низких дозах, – лечение пациентов с персистирующей астмой легкой степени тяжести, у которых за последнее время не отмечалось тяжелых приступов астмы, требовавших приема кортикостероидов внутрь, и у которых по каким-либо причинам невозможно применение ингаляционных кортикостероидов (см. раздел 4.2).

- Профилактика астмы, когда доминирующим компонентом является бронхоконстрикция, индуцируемая физической нагрузкой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- Дети в возрасте от 2 до 5 лет – по 1 жевательной таблетке лекарственного препарата Монтелукаст ФТ 4 мг 1 раз в сутки; указанную дозу следует принять вечером. Коррекция дозы для детей конкретного возраста в пределах данной возрастной группы не требуется.
- Дети в возрасте от 6 до 14 лет – по 1 жевательной таблетке лекарственного препарата Монтелукаст ФТ 5 мг 1 раз в сутки; указанную дозу следует принять вечером. Коррекция дозы для детей конкретного возраста в пределах данной возрастной группы не требуется.

Общие рекомендации

Применение лекарственного препарата Монтелукаст ФТ в обязательном порядке должно осуществляться под наблюдением взрослого. Если ребенок испытывает трудности при применении жевательной таблетки, следует по возможности использовать другие лекарственные препараты на основе монтелукаста или подобрать препарат с другим действующим веществом.

Лекарственный препарат рекомендуется принимать за 1 час до или не ранее чем через 2 часа после приема пищи.

Терапевтическое воздействие лекарственного препарата Монтелукаст ФТ на параметры, характеризующие степень контроля астмы, проявляется в течение одного дня. Необходимо проинформировать пациентов о необходимости продолжать прием лекарственного препарата Монтелукаст ФТ как в периоды обострения астмы, так и в периоды, когда контроль над течением астмы достигнут.

Не следует применять лекарственный препарат Монтелукаст ФТ одновременно с другими препаратами, содержащими такое же действующее вещество (монтелукаст).

Монтелукаст ФТ в качестве альтернативы ингаляционным кортикостероидам, применяемым в низких дозах, при легкой персистирующей астме у детей в возрасте от 2 до 14 лет включительно

Монтелукаст не рекомендуется применять в виде монотерапии у пациентов с персистирующей астмой средней тяжести. Возможность использования монтелукаста в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных кортикостероидов у детей с легкой персистирующей астмой следует рассматривать только в отношении пациентов, у которых за последнее время не отмечалось тяжелых приступов астмы, требовавших приема кортикостероидов внутрь, и у которых по каким-либо причинам невозможно применение ингаляционных кортикостероидов (см. раздел 4.1). Легкая степень персистирующей астмы характеризуется следующими критериями:

- симптомы астмы отмечаются чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- ночные симптомы астмы отмечаются чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю;
- между эпизодами симптомов сохраняется нормальная функция легких.

Если удовлетворительный контроль астмы не достигается в течение периода наблюдения (обычно в течение 1 месяца), следует рассмотреть вопрос о необходимости назначения дополнительной или другой противовоспалительной терапии, опираясь на схему ступенчатого лечения астмы. Периодически следует производить оценку состояния пациента и степени контроля астмы.

Лекарственный препарат Монтелукаст ФТ в качестве препарата для профилактики астмы у детей в возрасте от 2 до 5 лет, при бронхиальной астме физического напряжения
У детей в возрасте от 2 до 5 лет бронхоконстрикция, индуцируемая физической нагрузкой, может быть основным проявлением персистирующей астмы, при которой требуется применение ингаляционных кортикостероидов. Следует оценить состояние пациента через 2-4 недели применения монтелукаста. Если не достигается удовлетворительный эффект, следует рассмотреть вопрос о назначении дополнительных или других лекарственных препаратов.

Монтелукаст ФТ и другие препараты, применяемые для лечения астмы

Монтелукаст может быть назначен пациентам в дополнение к уже проводимой схеме терапии.

Не следует проводить резкую замену ингаляционных или пероральных кортикостероидов лекарственным препаратом Монтелукаст ФТ (см. раздел 4.4), когда монтелукаст назначается в качестве дополнительного средства.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется производить коррекцию режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется производить коррекцию режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести. Нет информации по данному вопросу относительно пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Пол

Не требуется коррекция режима дозирования в зависимости от пола: режим дозирования одинаков для лиц мужского и женского пола.

Дети

Для детей в возрасте от 2 до 5 лет предназначен лекарственный препарат Монтелукаст ФТ в форме жевательных таблеток, содержащих 4 мг монтелукаста.

Для детей в возрасте от 6 до 14 лет предназначен лекарственный препарат Монтелукаст ФТ в форме жевательных таблеток, содержащих 5 мг монтелукаста.

Не допускается применять жевательные таблетки Монтелукаст ФТ, содержащие 4 мг монтелукаста, у детей в возрасте менее 2 лет, так как эффективность и безопасность данной лекарственной формы у этой возрастной группы не установлена.

Не допускается применять жевательные таблетки Монтелукаст ФТ, содержащие 5 мг монтелукаста, у детей в возрасте от 2 до 5 лет, так как эффективность и безопасность данной лекарственной формы у этой возрастной группы не установлена.

Способ применения

Для приема внутрь.

Жевательную таблетку Монтелукаст ФТ следует разжевать перед проглатыванием.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Для лекарственного препарата Монтелукаст ФТ 4 мг и 5 мг: детский возраст менее 2 лет;
- Для лекарственного препарата Монтелукаст ФТ 5 мг: детский возраст менее 6 лет;
- Фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дети

Применение лекарственного препарата Монтелукаст ФТ у детей должно осуществляться исключительно под контролем взрослых.

Применение монтелукаста в случаях обострения астмы и при достижении контроля над астмой

Пациентов необходимо проинформировать о недопустимости использования монтелукаста, предназначенного для приема внутрь, с целью купирования острых приступов астмы, и о необходимости всегда иметь при себе препараты экстренной помощи при возникновении приступов бронхиальной астмы (ингаляционные β -агонисты короткого действия). Если для купирования приступа пациенту требуется более высокая доза β -агониста короткого действия (более длительная ингаляция при использовании небулайзера или большее количество ингаляций при использовании дозирующего ингалятора), чем обычно, нужно, по возможности, пересмотреть схему терапии астмы.

Не следует прекращать прием лекарственного препарата Монтелукаст ФТ в период обострения астмы и при необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционных β -агонистов короткого действия), а также в период достижения контроля над астмой.

Применение монтелукаста совместно с глюкокортикоидами

Нет данных, свидетельствующих о том, что доза пероральных кортикостероидов может быть уменьшена при одновременном назначении монтелукаста.

Не следует совершать резкую замену ингаляционных или пероральных глюкокортикоидов на препарат монтелукаста (см. раздел 4.2), когда монтелукаст назначается в качестве дополнительного средства.

Некоторые нежелательные реакции при применении монтелукаста

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические средства, включая монтелукаст, может наблюдаться *системная эозинофилия*, которая иногда может проявляться клиническими признаками васкулита, соответствующими *синдрому Чарга-Стросса* – состоянию, которое часто требует системной кортикостероидной терапией. В этих случаях иногда производилось уменьшение дозы или отмена пероральных кортикостероидов. Хотя причинно-следственная связь между развитием описанного состояния и антагонизмом к лейкотриеновым рецепторам не установлена, необходимо обращать особое внимание на возникновение эозинофилии, сыпи, характерной для васкулита, усугубление симптомов со стороны дыхательной системы, осложнения со стороны сердца и/или возникновение невропатии у пациентов. При возникновении вышеперечисленных симптомов должна быть проведена их оценка, а также пересмотрены схемы лечения.

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 Монтелукаст ФТ 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 Монтелукаст ФТ. Если наблюдается изменение поведения пациента, появление новых НПС, либо у пациента возникают суицидальные мысли и (или) поведение, необходимо прекратить прием Монтелукаст ФТ и незамедлительно связаться с лечащим врачом (см. дополнительную информацию в разделе 4.8).

У пациентов с астмой, приступы которой провоцируются приемом аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов, терапия монтелукастом не оказывает влияния на необходимость избегать приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Монтелукаст ФТ, 4 мг, таблетки жевательные, содержит 1,2 мг аспартама (Е 951). Лекарственный препарат Монтелукаст ФТ, 5 мг, таблетки жевательные, содержит 1,5 мг аспартама (Е 951).

Аспартам является источником фенилаланина. Аспартам может оказать негативное влияние, если у пациента диагностирована фенилкетонурия (редкое заболевание, связанное с генетическим нарушением, при котором происходит накопление фенилаланина в организме, так как фенилаланин не выводится из организма должным образом).

Лекарственный препарат Монтелукаст ФТ содержит декстрозу. Пациентам с редко встречающейся глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат. При длительном применении может повредить зубы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Монтелукаст может применяться совместно с другими лекарственными препаратами, традиционно используемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. Согласно результатам исследований лекарственных взаимодействий, монтелукаст в рекомендованной клинической дозе не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику таких лекарственных препаратов, как теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

При одновременном применении фенobarбитала величина AUC монтелукаста уменьшалась примерно на 40%. Так как монтелукаст метаболизируется ферментами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, следует соблюдать осторожность (особенно в отношении детей), когда монтелукаст назначается совместно с индукторами ферментов CYP3A4, 2C8 и 2C9, например, с такими лекарственными препаратами, как фенитоин, фенobarбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является сильным ингибитором фермента CYP 2C8. Однако в клиническом исследовании лекарственных взаимодействий с применением монтелукаста и росиглитазона монтелукаст не ингибировал CYP 2C8 *in vivo* (росиглитазон выступал в качестве типичного представителя лекарственных препаратов, которые метаболизируются с участием преимущественно CYP 2C8). Поэтому не предполагается, что монтелукаст в значительной степени изменяет метаболизм лекарственных препаратов, которые метаболизируются указанным ферментом (например, паклитаксел, росиглитазон, репаглинид).

In vitro исследования продемонстрировали, что монтелукаст является субстратом фермента CYP 2C8 и, в менее значительной степени, CYP 2C9 и CYP 3A4. В клиническом исследовании лекарственных взаимодействий с использованием монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора CYP 2C8 и CYP 2C9) гемфиброзил увеличивал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. Не требуется коррекция стандартного режима дозирования монтелукаста, когда параллельно назначается гемфиброзил или другие сильные ингибиторы CYP 2C8, однако врачу следует принимать во внимание тот факт, что может возрасти вероятность возникновения нежелательных реакций.

В соответствии с результатами *in vitro* исследований, не предполагается, что могут возникнуть клинически значимые лекарственные взаимодействия между монтелукастом и менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, триметопримом). Совместное применение монтелукаста и итраконазола (итраконазол – сильный ингибитор CYP 3A4) приводило к незначительному увеличению системной экспозиции монтелукаста.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Данный раздел не применим к лекарственному препарату Монтелукаст ФТ в форме жевательных таблеток 4 мг и 5 мг, так как целевая популяция для препарата в обеих дозировках – дети от 2 до 5 лет и от 6 до 14 лет соответственно. Данный раздел содержит информацию в целом об активном веществе монтелукасте.

Беременность

Исследования на животных не указывают на негативное воздействие на течение беременности и на развитие эмбрионов/плодов.

В рамках постмаркетингового применения монтелукаста редко сообщалось о врожденных дефектах (дефектах конечностей) у новорожденных. Однако ограниченные данные, полученные из баз данных в отношении беременных женщин, не указывают на наличие причинно-следственной связи между приемом монтелукаста и развитием врожденных дефектов.

Препараты монтелукаста могут быть использованы во время беременности, только если они крайне необходимы.

Лактация

Исследования на животных показали, что монтелукаст проникает в грудное молоко (см. раздел 5.3). Неизвестно, выделяется ли монтелукаст или его метаболиты с грудным молоком у человека. Монтелукаст может применяться во время грудного вскармливания, только если это крайне необходимо. Также следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания на время приема монтелукаста.

Фертильность

В исследованиях на животных монтелукаст не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию при системном воздействии, которое превышало таковое при приеме терапевтических доз более чем в 24 раза. Клинические исследования у женщин на предмет влияния монтелукаста на фертильность не проводились.

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

Данный раздел не применим к лекарственному препарату Монтелукаст ФТ в форме жевательных таблеток 4 мг и 5 мг, так как целевая популяция для препарата в обеих дозировках – дети от 2 до 5 лет и от 6 до 14 лет. Данный раздел содержит информацию в целом об активном веществе монтелукаст.

Монтелукаст не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами. Тем не менее, в очень редких случаях пациенты отмечали возникновение сонливости или головокружения. Следует принимать во внимание вероятность развития данных реакций, а также других нежелательных реакций (см. раздел 4.8), которые могут влиять на указанные виды деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

Перечисленные ниже нежелательные реакции выявлены в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении лекарственных препаратов на основе монтелукаста. Профиль безопасности монтелукаста изучался у большого количества пациентов с персистирующей астмой, которые принимали участие в клинических исследованиях, где использовались различные дозы монтелукаста в форме таблеток, покрытых оболочкой, жевательных таблеток и гранул:

- таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, изучались у приблизительно 4000 взрослых и подростков в возрасте 15 лет и старше;

- жевательные таблетки 5 мг изучались у приблизительно 1750 детей в возрасте от 6 до 14 лет;
- жевательные таблетки 4 мг изучались у 851 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет;
- гранулы 4 мг изучались в целом у 175 детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет.

Также монтелукаст изучался в клиническом исследовании у пациентов с интермиттирующей астмой; в рамках данного исследования применялись:

- гранулы 4 мг и жевательные таблетки 4 мг, общее количество пациентов: 1038 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет.

По результатам клинических исследований, следующие нежелательные реакции отмечались часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у пациентов, принимавших монтелукаст, и с большей частотой, чем у пациентов, принимавших плацебо.

Класс нежелательных реакций по системно-органной классификации	Взрослые и подростки в возрасте 15 лет и старше (два 12-недельных исследования; n=795)	Дети в возрасте от 6 до 14 лет (8-недельное исследование; n=201) (два 56-недельных исследования; n=615)	Дети в возрасте от 2 до 5 лет (12-недельное исследование; n=461) (48-недельное исследование; n=278)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головная боль	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боли в животе	-	Боли в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	-	Жажда

В клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов при длительном применении у взрослых (в течение до 2 лет) и у детей от 6 до 14 лет (в течение до 12 месяцев) профиль безопасности не изменялся.

Суммарно у 502 детей в возрасте от 2 до 5 лет применяли монтелукаст в течение, по крайней мере, 3 месяцев, у 338 – в течение 6 месяцев или более, у 534 – в течение 12 месяцев и более. На фоне длительного лечения профиль безопасности монтелукаста у данной категории пациентов также не изменялся.

Нежелательные реакции, выявленные в процессе постмаркетингового применения препаратов на основе монтелукаста

Нежелательные реакции, зарегистрированные в процессе постмаркетингового применения, распределены по классам в соответствии с системно-органной классификацией и по частоте встречаемости.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается по следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$)

до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Увеличение склонности к кровотечениям	Редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	Нечасто
	Эозинофильная инфильтрация печени	Очень редко
Психические нарушения	Нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонницу, сомнамбулизм; тревожность, ажитация, включая агрессивное поведение или враждебность; депрессия, психомоторная гиперактивность, включая раздражительность, беспокойство	Нечасто
	Психомоторная гиперактивность (тремор), нарушение внимания, нарушение памяти, тик	Редко
	Галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), нарушение речи (дисфемия), обсессивно-компульсивные симптомы	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовые кровотечения	Нечасто
	Синдром Чарга-Стросса (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Легочная эозинофилия	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея ² , тошнота ² , рвота ²	Часто
	Сухость во рту, диспепсия	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Увеличение уровней трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови	Часто
	Гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ²	Часто
	Склонность к формированию гематом, крапивница, зуд	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Редко
	Узловатая эритема, многоформная эритема	Очень редко

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Энурез у детей	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия ²	Часто
	Астения/усталость, общее недомогание, отеки	Нечасто

¹Данные нежелательные реакции, которые в клинических исследованиях возникали очень часто у пациентов, принимавших монтелукаст, также возникали очень часто у пациентов, получавших плацебо.

²Данные нежелательные реакции, которые в клинических исследованиях возникали часто у пациентов, принимавших монтелукаст, также возникали очень часто у пациентов, получавших плацебо.

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.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29; факс +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: rceth.by

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с хронической астмой монтелукаст применялся в дозах до 200 мг/сутки в течение 22 недель, а в краткосрочных исследованиях пациенты принимали монтелукаст в дозах до 900 мг/сутки в течение приблизительно одной недели без клинически значимых нежелательных явлений.

Сообщалось об острой передозировке монтелукаста у взрослых и детей с приемом дозы монтелукаста 1000 мг/сутки (приблизительно 61 мг/кг у 42-месячного ребенка). Наблюдавшиеся клинические и лабораторные явления находились в соответствии с профилем безопасности монтелукаста, изученным у детей и взрослых.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе.

Лечение

Информация о лечении при передозировке монтелукаста отсутствует.
Лечение в случае острой передозировки симптоматическое.
Неизвестно, выводится ли монтелукаст из организма при перитонеальном диализе или гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Код АТХ: R03DC03.

Механизм действия

Цистеиниловые лейкотриены, такие как LTC₄, LTD₄ и LTE₄, являются мощными медиаторами воспаления и представляют собой эйкозаноиды, высвобождаемые из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти проагматические медиаторы связываются с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами (CysLT₁) в дыхательных путях человека (в том числе, в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах) и других клетках провоспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки) и вызывают такие реакции, как бронхоконстрикция, выделение слизи, увеличение сосудистой проницаемости, а также происходит вовлечение в реакцию эозинофилов. Цистеиниловые лейкотриены коррелируют с патофизиологией бронхиальной астмы и аллергического ринита. 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 цистеиниловыми лейкотриенами было продемонстрировано повышение резистентности носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Фармакодинамические эффекты

Монтелукаст является активным компонентом, который при приеме внутрь имеет высокое сродство и селективность по отношению к рецепторам CysLT₁. В клинических исследованиях монтелукаст в дозах до 5 мг подавляет бронхоспазм, вызванный вдыханием LTD₄. Расширение бронхов происходит в течение 2-х часов после приема монтелукаста внутрь. Бронходилатирующий эффект, вызываемый β-адреномиметиками, дополнял таковой, вызванный приемом монтелукаста. Терапия препаратами монтелукаста ингибирует как раннюю, так и позднюю фазу бронхоспазма, вызванного воздействием антигенов. Монтелукаст, по сравнению с плацебо, уменьшает количество эозинофилов в периферической крови у пациентов (взрослых и у детей). В отдельном исследовании было установлено, что при лечении монтелукастом происходит значительное снижение количества эозинофилов в дыхательных путях (по данным измерений в мокроте). У взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшал также количество эозинофилов в периферической крови, улучшая одновременно клинический контроль над астмой.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях с участием взрослых пациентов прием монтелукаста 1 раз в сутки по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное улучшение утреннего значения ОФВ₁ (10,4% против 2,7% по сравнению с исходным уровнем), максимальной скорости выдоха (24,5 л/минуту против 3,3 л/минуту по сравнению с исходным уровнем) и значительное снижение общего использования β-агонистов (-36,1% против -4,6% по сравнению с исходным уровнем использования β-агонистов). Оценки дневных и ночных симптомов астмы были значительно лучше в группе монтелукаста по сравнению с группой плацебо.

Исследования с участием взрослых пациентов продемонстрировали способность монтелукаста усиливать клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (%)

изменений в значениях ОФВ₁ от исходного уровня при вдыхании беклометазона при совместном приеме монтелукаста по сравнению с применением только беклометазона составил 5,43% и 1,04% соответственно; использование β-агонистов снизилось: -8,7% и 2,64%, соответственно). По сравнению с применением ингаляционного беклометазона (200 мкг дважды в день с помощью спейсера), монтелукаст продемонстрировал более быстрое возникновение ответа, хотя применение беклометазона в течение 12 недель продемонстрировало больший терапевтический эффект (% изменений ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем при применении монтелукаста по сравнению с беклометазоном 7,49% и 13,3%, соответственно, использование β-агонистов снизилось: -28,28% и 43,89%, соответственно). Однако, по сравнению с беклометазоном, высокий процент пациентов, которые получали лечение монтелукастом, достигали схожего клинического ответа (например, 50% пациентов, которые получали лечение беклометазоном достигали улучшения ОФВ₁ примерно на 11% или более по сравнению с исходным уровнем, в то время как примерно 42% пациентов, получавших монтелукаст, достигали схожего ответа). Значительное уменьшение степени бронхоспазма, вызванного физическими нагрузками, было продемонстрировано в 12-недельном исследовании у взрослых (максимальное снижение ОФВ₁ на 22,33% в группе монтелукаста и 32,40% - в группе плацебо; время восстановления до 5%-ного предела от исходного уровня ОФВ₁ составило 44,22 минуты в группе монтелукаста и 60,64 минуты – в группе плацебо). Этот эффект был неизменным в течение 12 недель. Эффекты в исследовании оценивались в конце интервала между приемами препаратов один раз в сутки.

У чувствительных к аспирину пациентов с астмой, получавших сопутствующие ингаляционные и/или оральные кортикостероиды, лечение монтелукастом по сравнению с плацебо привело к значительному улучшению контроля над астмой (ОФВ₁ 8,55% против -1,74% изменений, соответственно, по сравнению с исходным уровнем; снижение общего использования β-агонистов -27,78% против 2,09%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем).

Дети

В 12-недельном, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов детского возраста (от 2 до 5 лет), прием монтелукаста в дозе 4 мг 1 раз в день улучшал параметры контроля над астмой по сравнению с плацебо независимо от сопутствующей терапии (ингаляционные кортикостероиды или ингаляционный препарат натрия кромогликата). 60% пациентов не принимали никакой другой сопутствующей терапии. Монтелукаст улучшал течение дневных симптомов (включая кашель, одышку, затрудненное дыхание и ограничение активности) и ночных симптомов по сравнению с плацебо. Монтелукаст также уменьшал использование β-агонистов «по требованию» и кортикостероидов при ухудшении течения астмы по сравнению с плацебо. Также пациенты, которые принимали монтелукаст, имели более длительный период ремиссии по сравнению с пациентами из группы плацебо. Эффект от лечения достигался после приема первой дозы.

В 12-недельном, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с легкой формой астмы периодическими обострениями, прием 4 мг монтелукаста 1 раз в сутки значительно ($p \leq 0,001$) уменьшал ежегодную частоту эпизодов обострения (ЭО) астмы по сравнению с плацебо (ЭО 1,60 против 2,34 ЭО, соответственно). ЭО определяется как наличие дневных симптомов в течение 3 дней подряд или более, которые требуют применения β-агонистов или кортикостероидов (внутри или ингаляционно), либо госпитализации по поводу астмы. Процент снижения ЭО в год составил 31,9% при 95%-ном доверительном интервале.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, у которых была установлена интермиттирующая астма, но не персистирующая, лечение монтелукастом назначалось в течение 12 месяцев в 2-х режимах: либо 1 раз в сутки по 4 мг монтелукаста, либо курсами по 12 дней, каждый из которых начинался при возникновении симптомов астмы. Не было установлено значительных различий между 2-

мя исследуемыми группами пациентов по числу эпизодов астмы с приступами, при которых возникала необходимость применения внутрь, внутримышечно или внутривенно препаратов кортикостероидов, либо неотложная необходимость посещения доктора, либо госпитализация в отделение неотложной помощи больницы по данному поводу.

В 8-недельном исследовании с участием пациентов в возрасте от 6 до 14 лет, прием монтелукаста в дозе 5 мг 1 раз в сутки значительно улучшал респираторную функцию по сравнению с плацебо (ОФВ₁ 8,71% против 4,16%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем; максимальная скорость выдоха 27,9 л/минуту против 17,8 л/минуту, соответственно, по сравнению с исходным уровнем) и приводил к уменьшению количества случаев приема β-агонистов «по требованию» (-11,7% и +8,2%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем).

В 12-месячном исследовании эффективности монтелукаста по сравнению с ингаляционным флутиказоном в отношении контроля над астмой у пациентов в возрасте от 6 до 14 лет с легкой формой персистирующей астмы, монтелукаст не уступал флутиказону по основной конечной точке (процент дней свободных от проявлений астмы). В среднем за 12-месячный период лечения процент свободных от проявлений астмы дней увеличился с 61,6 до 84,0 в группе монтелукаста и с 60,9 до 86,7 в группе флутиказона. Разница между группами по среднему значению LS процента свободных от проявлений астмы дней была статистически значимой (-2,8 с 95%-ным доверительным интервалом), но в рамках предопределенного предела, по которому эффект монтелукаста не уступал. Как монтелукаст, так и флутиказон улучшали контроль над астмой по вторичным переменным, которые оценивались в течение 12 месяцев:

- ОФВ₁ увеличился с 1,83 л до 2,09 л в группе монтелукаста и с 1,85 л до 2,14 л - в группе флутиказона.
- Процент дней, когда использовались препараты β-агонистов, уменьшился с 38,0 до 15,4 в группе монтелукаста и с 38,5 до 12,8 - в группе флутиказона.
- Процент пациентов с приступами астмы (см. определение выше) был 32,2 в группе монтелукаста и 25,6 – в группе флутиказона.
- Процент пациентов, которые принимали кортикостероиды (в основном, внутрь) во время исследования, составлял 17,8% в группе монтелукаста и 10,5% - в группе флутиказона.

Уменьшение степени бронхоспазма, вызванного физическими нагрузками, было также продемонстрировано в краткосрочном исследовании с участием пациентов в возрасте от 6 до 14 лет (максимальное снижение ОФВ₁ 18,27% в группе монтелукаста и 26,11% - в группе плацебо; время восстановления до 5%-го предела до исходного уровня ОФВ₁ составило 17,76 минут в группе монтелукаста и 27,98 минут – в группе плацебо). Эффекты в исследовании оценивались в конце интервала между приемами препаратов один раз в сутки.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема монтелукаста 5 мг в форме жевательных таблеток взрослыми в условиях натощак C_{max} достигалась через 2 часа. Средняя биодоступность при приеме натощак составила 73%, при приеме во время/сразу после приема пищи средняя биодоступность уменьшалась до 63%.

После приема монтелукаста 4 мг в форме жевательных таблеток детьми в возрасте от 2 до 5 лет в условиях натощак C_{max} достигалась через 2 часа. Средняя C_{max} оказалась на 66% выше, в то время как среднее значение C_{min} – ниже, чем у взрослых, принимавших таблетки монтелукаста 10 мг.

Распределение

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

радиоактивным изотопом углерода монтелукастом установили, что монтелукаст проникает через гематоэнцефалический барьер в незначительных количествах. Кроме того, спустя 24 часа после введения дозы концентрации меченого радиоактивным атомом углерода монтелукаста были минимальны в других тканях организма.

Биотрансформация

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

Основным ферментом в метаболизме монтелукаста является изофермент цитохрома P450 2C8. Также изоферменты CYP 3A4 и 2C9 могут вносить незначительный вклад, хотя введение итраконазола, ингибитора CYP 3A4, не изменяли фармакокинетические параметры монтелукаста у здоровых субъектов, которые получали монтелукаст 10 мг в день. Основываясь на результатах *in vitro* исследования с использованием микросом печени человека, терапевтические концентрации монтелукаста в плазме не подвергаются ингибированию изоферментами цитохрома P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Вклад метаболитов монтелукаста в терапевтический эффект минимален.

Элиминация

У здоровых добровольцев плазменный клиренс монтелукаста в среднем 45 мл/минуту. После приема меченого радиоактивным изотопом углерода монтелукаста 86% радиоактивных атомов было обнаружено в фекалиях спустя 5 дней и <0,2% было обнаружено в моче. В сочетании с оценкой биодоступности монтелукаста при его приеме внутрь данные результаты указывают на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся практически полностью с желчью.

Пол

Фармакокинетика монтелукаста у лиц женского и мужского полов схожая.

Раса

Не выявлено клинически значимых фармакокинетических отличий у пациентов различных рас.

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. Коррекции дозы препарата у пожилых людей не требуется.

Почечная недостаточность

Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Так как монтелукаст и его метаболиты выводятся преимущественно через желчные пути, у пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы монтелукаста не требуется.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы монтелукаста у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степеней тяжести не требуется. У данных пациентов, которые кроме того имеют клинические признаки цирроза печени, отмечено замедление метаболизма монтелукаста, которое проявляется увеличением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) примерно на 41% после однократного приема препарата в дозе 10 мг. Время выведения монтелукаста у таких пациентов несколько увеличено по сравнению со здоровыми субъектами (среднее время полувыведения составляет 7,4 часа). Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по Чайлд-Пью) нет.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности на животных наблюдались незначительные биохимические изменения в сыворотке крови, а именно уровни АЛТ, глюкозы, фосфора и триглицеридов. Данные изменения носили временный характер. Выявленные признаки токсичности у

животных: повышенная секреция слюны, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, жидкий стул и нарушение ионного баланса. Данные явления возникали при введении дозы, при которой системное воздействие монтелукаста было в 17 раз выше, чем при воздействии терапевтических доз. У обезьян побочные эффекты возникали в дозах от 150 мг/кг/сутки (системное воздействие монтелукаста в 232 раз выше, чем при воздействии терапевтических доз). В исследованиях на животных монтелукаст не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию при системном воздействии, которое превышало таковое при приеме терапевтических доз более чем в 24 раза. Небольшое снижение массы тела новорожденных было отмечено в исследовании влияния на фертильность у самок крыс в дозе 200 мг/кг/день (системное воздействие монтелукаста в данном исследовании в 69 раз выше, чем при воздействии терапевтических доз). В исследованиях на кроликах наблюдалась более высокая частота неполной оссификации по сравнению с таковой в контрольной группе (системное воздействие монтелукаста в данном исследовании в 24 раза выше, чем при воздействии терапевтических доз). У крыс не было обнаружено никаких отклонений. Было установлено, что монтелукаст проникает через плацентарный барьер, а также выделяется с грудным молоком животных.

Не было зарегистрировано случаев смерти после однократного перорального введения монтелукаста натрия в дозах до 5000 мг/кг мышам и крысам (15000 мг/м² и 30000 мг/м² мышам и крысам, соответственно). Данная доза являлась максимальной исследованной. Эта доза в 25000 выше, чем рекомендуемая для взрослого человека (весом 50 кг) суточная терапевтическая доза.

Было установлено, что монтелукаст не вызывает фототоксичности у мышей для спектров UVA, UVB и видимого спектра в дозах до 500 мг/кг/сутки (системное воздействие примерно в 200 раз выше, чем у человека).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е 421)
Повидон К30
Кроскармеллоза натрия (Е 468)
Ароматизатор Вишня *
Магния стеарат
Аспартам (Е 951)
Железа оксид красный (Е 172)
Целлюлоза микрокристаллическая
* содержит декстрозу

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от воздействия света и влаги.

6.5 Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной белого цвета и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены 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
Весь оставшийся лекарственный препарат следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
ООО «Фармтехнология»
220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22
Телефон: (017) 309 44 88
E-mail: ft@ft.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
ООО «Фармтехнология»
220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22
Телефон/факс: (017) 309 44 88
E-mail: ft@ft.by

Российская Федерация
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»
105005, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: (8 800) 777 86 04, (8 800) 222 62 70
E-mail: pharmacovigilance@ft.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№003433-РГ-BY

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 13.10.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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