

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

Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: монтелукаст

Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10,4 мг монтелукаста натрия (эквивалентно 10 мг монтелукаста).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бежевого цвета.

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

Препарат Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показан к применению у взрослых и детей старше 15 лет.

- Длительное лечение и профилактика бронхиальной астмы (в т.ч. предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания) у взрослых и детей старше 15 лет; лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте; профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- Купирование дневных и ночных симптомов аллергического ринита (сезонного и/или круглогодичного) у взрослых и детей старше 15 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения.Режим дозирования

Взрослым препарат необходимо принимать один раз в сутки вечером, независимо от приема пищи.

Терапевтическое действие препарата на показатели течения бронхиальной астмы развивается в течение суток. Пациенту следует продолжать принимать препарат как в период достижения контроля за симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды обострения заболевания.

Дети

Режим дозирования у детей в возрасте старше 15 лет аналогичен таковому у взрослых. Препарат Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказан для детей младше 15 лет (см. раздел 4.3). Детям в возрасте от 2 до 5 лет рекомендуется

принимать Монлер, таблетки жевательные, 4 мг. Детям в возрасте от 6 до 14 лет рекомендуется принимать Монлер, таблетки жевательные, 5 мг.

Особые группы пациентов

Пациентам пожилого возраста, пациентам с почечной недостаточностью и пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней тяжести, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется. Данные о применении монтелукаста у пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности отсутствуют.

Назначение препарата Монлер одновременно с другими видами лечения бронхиальной астмы

Монтелукаст может быть добавлен к лечению пациента бронходилататорами, например, β_2 -адреномиметиками, и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел 4.5).

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Детский возраст до 15 лет.
- Фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Эффективность препарата в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому препарат Монлер не рекомендуется применять при острых приступах бронхиальной астмы.

Пациенты должны всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия). Не следует прекращать прием монтелукаста в период обострения астмы и необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов.

Пациенты с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) не должны принимать эти препараты в период лечения монтелукастом, поскольку монтелукаст, улучшая дыхательную функцию у больных 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 резкая замена ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов на монтелукаст не рекомендуется. 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 явления (НЯ) с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их родителям/опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

В редких случаях пациенты, получавшие противоастматические препараты, включая блокаторы лейкотриеновых рецепторов, испытывали одно или несколько следующих НЯ: эозинофилию, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические

осложнения и/или нейропатию, иногда диагностируемую как синдром Чарджа-Стросса, системный эозинофильный васкулит. Эти случаи иногда были связаны со снижением дозы или отменой терапии пероральными глюкокортикостероидами. Причинно-следственная связь развития этих нежелательных явлений с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не была доказана, тем не менее, необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующее клиническое наблюдение при снижении дозы системных глюкокортикостероидов у пациентов, принимающих монтелукаст.

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

В состав препарата входит аспартам, который является источником фенилаланина. Препарат Монлер, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит 1,5 мг аспартама в одной таблетке. После приема внутрь аспартам гидролизруется в желудочно-кишечном тракте. Один из основных продуктов его гидролиза – фенилаланин. Препарат противопоказан пациентам с фенилкетонурией (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Монтелукаст можно применять совместно с другими лекарственными препаратами для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или аллергического ринита. Рекомендуемая терапевтическая доза монтелукаста не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику таких препаратов, как теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинил-эстрадиол / норэтистерон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) монтелукаста при одновременном приеме с фенобарбиталом снижается примерно на 40 %, что не требует изменений режима дозирования монтелукаста.

Исследования *in vitro* показали, 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) не подтвердилось ингибирование монтелукастом изофермента CYP 2C8. Таким образом, не предполагается влияние монтелукаста на CYP 2C8-опосредованный метаболизм лекарственных препаратов, в том числе паклитаксела, росиглитазона, репаглинида и др.

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. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении монтелукаста 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). Поэтому при совместном приеме вместе с гемфиброзилом коррекция дозы монтелукаста не требуется. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP 3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. По результатам исследований *in vitro* не предполагается клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими известными ингибиторами CYP 2C8 (например, с триметопримом). Совместный прием

монтелукаста с одним только итраконазолом также не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами: монтелукаст является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают эффективного контроля бронхиальной астмы. При достижении терапевтического эффекта (обычно после первой дозы) от лечения монтелукастом можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами: лечение монтелукастом обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, применяющим ингаляционные глюкокортикостероиды. По достижении стабилизации можно начать постепенно и под наблюдением врача снижать дозы глюкокортикостероида. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, однако резкая замена ингаляционных глюкокортикостероидов на монтелукаст не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

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

Кормление грудью

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции.

В целом препарат хорошо переносится. НР обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота НР при лечении препаратом 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 в возрасте от 2 до 5 лет. В 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании

единственным нежелательным явлением, оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у >1 % пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была жажда. Различия по частоте данного НЯ между двумя группами лечения были статистически незначимыми.

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

Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом

В 2-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с применением монтелукаста для лечения сезонного аллергического ринита приняли участие 280 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет. Монтелукаст принимался пациентами 1 раз в день вечером и в целом хорошо переносился, профиль безопасности монтелукаста был схожим с профилем безопасности плацебо. В данном клиническом исследовании не были зарегистрированы НЯ, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥ 1 % пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо.

Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой

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

В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным НЯ, оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у >1 % пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была головная боль. Различия по частоте между двумя группами лечения были статистически незначимыми.

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 в возрасте 15 лет и старше с бронхиальной астмой

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными НЯ, оцененными как связанные с приемом препарата, наблюдавшиеся у ≥ 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 НЯ не изменился.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с сезонным аллергическим ринитом

Монтелукаст принимался пациентами 1 раз в день утром или вечером и в целом хорошо переносился, профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности плацебо. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях не были зарегистрированы НЯ, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥ 1 % пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. В 4-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании профиль безопасности монтелукаста был схожим с таковым в 2-недельных исследованиях. Частота возникновения сонливости при приеме монтелукаста во всех исследованиях была такой же, как при приеме плацебо.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с круглогодичным аллергическим ринитом Монтелукаст принимался пациентами 1 раз в день и в целом хорошо переносился. Профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности, наблюдавшимся при лечении пациентов с сезонным аллергическим ринитом и при приеме плацебо. В данных клинических исследованиях не были зарегистрированы НЯ, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥ 1 % пациентов, принимавших монтелукаст, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения сонливости при приеме монтелукаста была такой же, как при приеме плацебо.

Обобщенный анализ результатов клинических исследований

Был проведен обобщенный анализ 41 плацебо-контролируемого клинического исследования (35 исследований с участием пациентов в возрасте 15 лет и старше; 6 исследований с участием пациентов в возрасте 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 в возрасте 15 лет и старше; 11 исследований с участием пациентов в возрасте 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 принимавших монтелукаст, и 2,27 % - среди принимавших плацебо, отношение шансов составило 1,12 (95 % доверительный интервал [0,93; 1,36]).

НЯ, о которых сообщалось в период пострегистрационного применения препарата, перечислены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и специфическими нежелательными явлениями. Категории частоты были оценены на основе соответствующих клинических исследований.

Системно-органный класс	Нежелательные явления	Категория частоты ¹
Инфекционные и паразитарные заболевания	инфекции верхних дыхательных путей ²	очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	повышенная склонность к кровотечениям	редко
	тромбоцитопения	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	нечасто
	эозинофильная инфильтрация печени	очень редко

Нарушения психики	нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор ³)	нечасто
	нарушение внимания, нарушение памяти, тик	редко
	галлюцинации, дезориентация, дисфемия (заикание), суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивные симптомы	очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги	нечасто
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	нечасто
	синдром Чарджа-Стросса (см. раздел Особые указания), легочная эозинофилия	очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея ⁴ , тошнота ⁴ , рвота ⁴	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)	часто
	гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь ⁴	часто
	склонность к формированию гематом, крапивница, зуд	нечасто
	ангионевротический отек	редко
	узловатая эритема, многоформная эритема	очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	энурез у детей	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	пирексия ⁴	часто
	астения (слабость) / повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки	нечасто

¹ Категория частоты: определена для каждой нежелательной реакции в зависимости от частоты, указанной в базе данных клинических исследований: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

² Данное нежелательное явление, которое было отнесено к категории «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также было отнесено к категории «очень часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.

³ Категория частоты: редко.

⁴ Данное нежелательное явление, которое было отнесено к категории «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также было отнесено 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Email: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан:

010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Телефоны: +7 (7172) 78-99-11, +7 (7172) 78-98-57

Email: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Республика Беларусь:

220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория.

Телефон: +375-17-242-00-29

Email: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка.

В ходе клинических исследований длительного (в течение 22 недель) лечения взрослых пациентов с бронхиальной астмой препаратом в дозах до 200 мг в сутки и после краткосрочного (в течение 1 недели) лечения пациентов в дозах до 900 мг в сутки симптомы передозировки не наблюдались.

Имеются данные о случаях острой передозировки монтелукастом (прием не менее 1000 мг препарата в сутки) в пострегистрационный период и в клинических исследованиях у взрослых и детей.

Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности препарата у детей, взрослых и пожилых пациентов.

Симптомы

Наиболее частые симптомы - чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные НР согласуются с профилем безопасности монтелукаста.

Лечение

Лечение в случае острой передозировки 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.

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 воспаления (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 улучшает 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 (таких 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, спровоцированного LTD_4 .

Применение монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг в сутки в режиме однократного приема, не повышает терапевтическую эффективность препарата.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β_2 -адреномиметиками.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Всасывание

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию в плазме

($C_{\max}$) препарата. У взрослых $C_{\max}$ достигается через 3 часа после приема натощак таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг. Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 64 %.

Распределение

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

Метаболизм

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

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C8 и 2C9. Согласно результатам исследований, проведенным *in vitro* в микросомах печени человека, монтелукаст в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибирует изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь радиоактивно меченого монтелукаста 86 % его количества выводится через кишечник в течение 5 дней и менее 0,2 % - почками, что подтверждает выведение монтелукаста и его метаболитов путем экскреции в желчь.

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

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Пол

Фармакокинетика монтелукаста у женщин и мужчин сходная.

Пациенты пожилого возраста

При приеме внутрь 10 мг монтелукаста фармакокинетический профиль и биодоступность сходны у пожилых людей и пациентов молодого возраста. Период полувыведения монтелукаста из плазмы несколько длиннее у пожилых людей. Коррекция дозы препарата у пожилых пациентов 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. Период выведения монтелукаста у этих пациентов незначительно увеличивается по сравнению со здоровыми добровольцами (среднее время полувыведения - 7,4 часа). Коррекция дозы монтелукаста у 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 почками, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Коррекция дозы препарата в этой группе пациентов не требуется.

Раса

Клинически значимых различий фармакокинетических параметров у пациентов различных расово-этнических групп не выявлено.

5.3. Данные доклинической безопасности.

В исследованиях токсичности, проведенных на животных, отмечены незначительные отклонения биохимических показателей сыворотки по АЛТ, глюкозе, фосфору и триглицеридам, носившие временный характер. Признаки токсичного действия на животных: повышенное слюнотечение, желудочно-кишечные симптомы, мягкий стул и ионный дисбаланс. Эти признаки проявлялись при применении доз, в 17 раз превышающих системные концентрации, отмеченные в клиническом диапазоне доз. У обезьян возникали побочные явления при приеме доз от 150 мг/кг/сутки (в 232 раза превышающих клинические дозы). Исследования на животных показали, что монтелукаст не влиял на фертильность или репродуктивную способность при системном воздействии, превышающем клиническое системное воздействие более чем в 24 раза. В исследованиях фертильности самок крыс отмечено небольшое снижение массы тела детёнышей при применении дозы 200 мг/кг/сутки (в 69 раз превышающей дозу при клиническом применении). В исследованиях на кроликах более высокая частота возникновения случаев неполного окостенения по сравнению с контрольной группой животных наблюдалась при системном применении доз, которые в 24 раза превышали клинические дозы. У крыс не было отмечено аномалий. Показано, что монтелукаст проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком животных.

Не наблюдалось летальных случаев после получения мышами и крысами отдельных доз пероральной формы монтелукаста натрия до 5000 мг/кг (15000 мг/м² для мышей и 30000 мг/м² для крыс), представляющих собой максимальные испытываемые дозы. Эта доза эквивалентна дозе, в 25000 раз превышающей суточную дозу для взрослого человека (из расчета массы тела взрослого человека 50 кг).

Установлено, что монтелукаст не оказывает фототоксического действия на мышей для спектров UVA, UVB или видимого спектра излучения в дозах до 500 мг/кг/сутки (приблизительно в 200 раз превышающих системные клинические концентрации).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo*, проведенных на грызунах, монтелукаст не показал мутагенного и онкогенного действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки:

маннитол,
кроскармеллоза натрия,
целлюлоза микрокристаллическая тип 102,
гипролоза низкозамещенная,
магния стеарат,
аспартам,

ароматизатор банановый (ароматизирующие вещества, мальтодекстрин, крахмал модифицированный E1450, пропиленгликоль E1520).

Оболочка таблетки:

опадрай желтый 20A33251 (гипромеллоза 3сР, гипролоза, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид красный (Е 172)).

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности.

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из оПА/Ал/ПВХ//Ал фольги. Один или два блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Хорватия

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., 48000, г. Копривница, ул. Даница, 5.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Беларусь

Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия в России

Москва, 119330, Ломоносовский просп., д.38, кв.71-72

Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15

Электронная почта: belupo@belupo.su

Республика Казахстан

Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия в Республике Казахстан

г. Алматы, ул. Тимирязева 42, корпус 15/1Б, офис 328.

Телефон: +7(727)245-88-42, +7(771)701-41-14

Электронная почта: belupo@belupo.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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