

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «20» 06 2016 г.
№ N002446, N002447

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Монтелар**

Торговое название

Монтелар

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки жевательные 4 мг и 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – монтелукаста натрия 4.16 мг и 5.20 мг
(эквивалентно 4.00 мг и 5.00 мг монтелукаста
соответственно)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кросповидон (тип В), железа оксид красный (E172), гидроксипропилцеллюлоза, динатрия эдетат, вишневый ароматизатор, аспартам, тальк, магния стеарат

Описание

Таблетки овальной формы розового цвета с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «М 4» на одной стороне таблетки (для дозировки 4 мг)

Таблетки круглой формы розового цвета с двояковыпуклой поверхностью, с гравировкой «М 5» на одной стороне таблетки (для дозировки 5 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.
Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных

путей для системного использования. Лейкотриеновых рецепторов антагонисты. Монтелукаст
Код АТХ R03DC03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро абсорбируется после приема внутрь. Для жевательной таблетки 5 мг, C_{max} достигается в течение двух часов после приема натощак у взрослых. Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 73% и уменьшается до 63% при приеме стандартной пищи.

После приема жевательной таблетки 4 мг натощак у детей в возрасте от 2 до 5 лет C_{max} достигается через 2 часа. Средняя C_{max} составляет 66% и выше, а средняя C_{min} ниже, чем у взрослых после приема таблетки 10 мг.

Распределение

Монтелукаст связывается с белками плазмы более чем на 99%. Установившийся объем распределения монтелукаста составляет в среднем 8–11 л. Исследования на крысах радиоактивно-меченым монтелукастом указывают на минимальное распределение через гематоэнцефалический барьер. Также концентрации радиоактивно-меченого материала через 24 часа после приема дозы были минимальными во всех других тканях.

Метаболизм

Монтелукаст значительно метаболизируется. В исследованиях терапевтических доз плазменные концентрации метаболитов монтелукаста у взрослых и детей в равновесном состоянии не обнаружены. Цитохром P450 2C8 является основным ферментом метаболизма монтелукаста. Кроме того, CYP 3A4 и 2C9 могут влиять в меньшей степени. Исследования микросом печени человека *in vitro* указывают на то, что терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Роль метаболитов в терапевтическом эффекте монтелукаста является минимальной.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После перорального приема радиоактивно-меченого монтелукаста 86% уровень радиоактивности был обнаружен в кале 5-дневного сбора и <0.2% было обнаружено в моче. Вкупе с оценочной биодоступностью это указывает на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся практически полностью через желчь.

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста или с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Исследования с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не предполагается, что будет необходима коррекция дозы

монтелукаста у пациентов с нарушениями функции почек. Нет данных относительно фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (по шкале Чайлд-Пью >9).

При применении высоких доз монтелукаста (в 20 и 60 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдался при применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Фармакодинамика

Группа антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Цистеиновые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными эйкозаноидами воспаления, которые выделяются различными клетками, в том числе тучными и эозинофилами. Эффект этих важных проастрматических медиаторов осуществляется через цистеиновые лейкотриеновые рецепторы (CysLT₁), присутствующие в дыхательных путях человека, и проявляется бронхоспазмом, выделением слизи, повышением проницаемости сосудов и миграцией эозинофилов. Монтелукаст - это активное соединение, которое с высоким сходством и избирательностью связывает CysLT₁-рецепторы. В клинических исследованиях монтелукаст в небольшой дозе 5 мг подавляет бронхоспазм, вызванный вдыхаемым LTD₄, и вызывает расширение бронхов в течение 2 часов после приема внутрь. Эффект бронходилатации, обусловленный β-агонистами, суммарно усиливается эффектом монтелукаста. Лечение монтелукастом подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадиях, снижая реакцию на антигены. Монтелукаст, в сравнении с плацебо, снижал количество эозинофилов в периферической крови у взрослых и детей. В отдельном исследовании лечение монтелукастом значительно снижало количество эозинофилов в дыхательных путях (подтверждено анализом мокроты). У взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст, в сравнении с плацебо, снижал количество эозинофилов в периферической крови, улучшая клинический контроль астмы.

В 8-недельном исследовании среди пациентов 6 - 14 лет, монтелукаст в дозе 5 мг один раз в день, ежедневно, продемонстрировал в сравнении с плацебо значительные улучшения дыхательной функции (по данным спирометрии) и снижение необходимости в вынужденном использовании агонистов β-адренорецепторов.

Данные 12-месячного сравнительного исследования эффективности монтелукаста и ингаляционного флутиказона для контроля астмы у детей в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени тяжести показали, что монтелукаст не уступал флутиказону в увеличении процента дней без необходимости экстренных мер, как первичной точки исследования. Значительное снижение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, было показано в 12-ти недельном плацебо-контролируемом исследовании среди взрослых и в краткосрочном

исследовании среди детей в возрасте от 6 до 14 лет. Эффект в обоих исследованиях был отмечен в конце интервала после приема однодневной дозы.

В ходе плацебо-контролируемого исследования у пациентов с аспирииндуцированной астмой, лечение ингаляционными и/или пероральными кортикостероидами, в комбинации с монтелукастом, позволило добиться значительного улучшения контроля астмы (улучшение показателей спирограммы), снижения, в общем, использования агонистов β -адренорецепторов.

Показания к применению

- дополнение к базовой терапии бронхиальной астмы для пациентов с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести (*при недостаточной эффективности ингаляционных кортикостероидов и β -агонистов короткого действия*)
- альтернативный способ лечения астмы для пациентов взамен низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов с персистирующей астмой легкой степени тяжести (*без серьезных приступов бронхиальной астмы в недавнем прошлом, требовавших приема пероральных кортикостероидов, а также при невозможности использования ингаляционных кортикостероидов*)
- для профилактики приступов бронхоспазма, связанных с физическими нагрузками

Способ применения и дозы

Доза для детей в возрасте от 2 до 5 лет составляет - 1 жевательная таблетка 4 мг 1 раз в сутки, вечером. Детям необходимо принимать лекарство под контролем взрослых. Жевательные таблетки не рекомендуется назначать детям младше 2 лет.

Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляет - 1 жевательная таблетка 5 мг 1 раз в сутки, вечером. Монтелар 4 мг или 5 мг следует принимать вечером, за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Перед проглатыванием таблетку следует разжевать. Нет необходимости в коррекции дозы **внутри** указанных возрастных групп детей.

Общие рекомендации

Терапевтический эффект при приеме Монтелара относительно контролируемых параметров астмы развивается в течение одного дня. Пациентам необходимо рекомендовать продолжать прием препарата, если достигнут контроль астмы, а также в периоды ухудшения течения астмы.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек или с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени. Дозировка не зависит от пола ребенка.

Монтелар как альтернативный метод лечения вместо низкодозовых ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой

степени тяжести. Монтелар не рекомендован в качестве монотерапии пациентам с персистирующей астмой умеренной степени тяжести. Применение монтелукаста как альтернативы низкодозовым ингаляционным кортикостероидам с персистирующей астмой легкой степени тяжести следует рассматривать только для пациентов, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, а так же в случаях невозможности использования ингаляционных кортикостероидов (см. раздел «Показания к применению»). Персистирующая астма легкой степени тяжести определяется появлением симптомов астмы чаще, чем 1 раз в неделю, но реже, чем 1 раз в день, ночных симптомов чаще, чем 2 раза в месяц, но менее 1 раза в неделю, с нормальной функцией легких в промежутках между эпизодами. Если при последующем наблюдении (обычно в течение одного месяца) удовлетворительного контроля астмы не достигнуто, следует рассмотреть дополнительные или другие методы противовоспалительной терапии, в соответствии с этапами ступенчатой терапии бронхиальной астмы. Оценку параметров контроля астмы необходимо регулярно повторять.

Монтелар в качестве профилактики астмы у детей в возрасте от 2 до 5 лет с преобладанием компонента бронхоспазма при физической нагрузке.

У пациентов 2-5 лет бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может быть основным проявлением персистирующей астмы, которая требует применения ингаляционных кортикостероидов. Через 2-4 недели лечения монтелукастом необходимо оценить состояние пациента. Если удовлетворительного результата не достигнуто, необходимо рассмотреть дополнительные методы или сменить тактику лечения.

Лечение препаратом Монтелар относительно других методов лечения астмы

При лечении Монтеларом в качестве дополнительной терапии к ингаляционным кортикостероидам, не следует резко отменять ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Особые указания»).

Для взрослых пациентов в возрасте с 15 лет и старше назначается Монтелар в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой 10 мг.

Побочные действия

Частота неблагоприятных эффектов при клинических исследованиях была определена с использованием следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не часто ($\geq 1/1,000$ до $1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $1/1,000$); очень редко (до $1/10,000$), с неизвестной частотой (не может быть оценен по доступным данным).

Часто

- головная боль (у взрослых 15 лет и старше, у детей 6-14 лет)
- боль в животе (у взрослых 15 лет и старше, у детей 2-5 лет)
- жажда (у детей 2-5 лет)

Постмаркетинговый опыт применения

Очень часто

- инфекции верхних дыхательных путей *

Часто

- диарея***, тошнота***, рвота***
- повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ, АСТ)
- сыпь***
- пирексия (лихорадка)***

Нечасто

- гиперчувствительность, включая анафилактическую реакцию,
- нарушение сна (ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, включая агрессивное поведение и враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность, включая раздражительность, беспокойство, тремор**)
- головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги
- носовое кровотечение
- сухость во рту, диспепсия
- кровоподтеки, крапивница, зуд
- артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы
- астения/усталость, недомогание, отек

Редко

- склонность к кровоточивости
- нарушение внимания, ослабление памяти
- сердцебиение
- ангионевротический отек

Очень редко

- эозинофильная инфильтрация печени
- галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение
- синдром Черджа-Стросса, легочная эозинофилия
- гепатиты (включая, холестатический, гепатоцеллюлярный, поражения печени смешанного генеза)
- узловатая эритема, мультиформная (экссудативная) эритема

* Данные побочные эффекты встречались «очень часто» в клинических исследованиях у пациентов, получавших монтелукаст, и у пациентов, получавших плацебо.

** Из категории «редко»

*** Данные побочные эффекты встречались «часто» в клинических исследованиях у пациентов, получавших монтелукаст, и у пациентов, получавших плацебо.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных компонентов (см. раздел «Состав»)
- беременность и период лактации
- фенилкетонурия

Лекарственное взаимодействие

Монтелукаст можно применять с другими препаратами, которые обычно используются для профилактики и длительного лечения астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендуемая клиническая доза монтелукаста не оказывала клинически важных эффектов на фармакокинетику следующих лекарственных препаратов: *теофиллин, преднизон, преднизолон, оральные контрацептивы (этинилэстрадиол/ норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин*. Область под кривой плазменной концентрации (AUC) для монтелукаста уменьшалась приблизительно на 40 % у пациентов с совместным применением фенобарбитала. Так как монтелукаст метаболизируется цитохромом P450 CYP 3A4, 2C8, 2C9, необходимо соблюдать осторожность, особенно для детей, когда монтелукаст применяется вместе с индукторами цитохрома P450, такими как *фенитоин, фенобарбитал и рифампицин*.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинических исследований взаимодействия лекарственных препаратов монтелукаста и росиглитазона (пробный образец, представляющий лекарственные препараты, преимущественно метаболизирующихся CYP 2C8) показали, что монтелукаст не ингибирует CYP 2C8 *in vivo*. Поэтому, не ожидается, что монтелукаст значительно повлияет на метаболизм лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием данного фермента (например, *наклитаксел, росиглитазон и репаглинид*).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8 и, в меньшей степени, 2C9 и 3A4. В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия с использованием монтелукаста и гемфиброзила (ингибитор и CYP 2C8, и 2C9), гемфиброзил повышал системное воздействие монтелукаста в 4.4 раза. Нет необходимости в коррекции обычной дозы монтелукаста при его одновременном назначении с гемфиброзилом или другими сильными ингибиторами CYP 2C8, но врач должен знать о возможном увеличении побочных реакций. Основываясь на данных *in vitro*, клинически важных лекарственных взаимодействий с менее сильными ингибиторами CYP 2C8 (например, *триметоприм*) не ожидается. Одновременное назначение монтелукаста с итраконазолом, который является сильным ингибитором CYP 3A4, не приводит к существенному повышению системного действия монтелукаста.

Особые указания

Пациентам должно быть рекомендовано никогда не использовать пероральный монтелукаст для лечения острых приступов астмы, для этой цели иметь при себе их обычный препарат, подходящий для экстренной помощи. Если происходит острый приступ удушья, необходимо

использовать ингаляционный β -агонист короткого действия. Пациенты должны обратиться за консультацией к врачу как можно быстрее, если им требуется большее, чем обычно, количество ингаляций β -агониста короткого действия.

Монтеларом нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные кортикостероиды. Нет никаких данных, демонстрирующих, что доза пероральных кортикостероидов может быть уменьшена при одновременном применении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, находящихся на терапии антиастматическими препаратами, включая монтелукаст, может возникнуть системная эозинофилия, иногда представленная клиническими симптомами васкулита, характерного синдрома Черджа-Стросса, (состояние, при котором часто лечат системными кортикостероидами). Вероятность того, что с антагонистами рецепторов лейкотриена может быть связано возникновение синдрома Черджа-Стросса, не может быть ни исключена, ни установлена. Врачи должны быть предупреждены о появлении эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшении легочных симптомов, сердечных осложнений и/или невропатии у пациентов. Пациенты, у которых появляются эти симптомы, должны быть повторно обследованы, и их режимы лечения пересмотрены.

Лечение монтелукастом не влияет на необходимость пациентов с аспирииндуцированной астмой избегать приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов

Нарушения со стороны психики отмечались у взрослых, подростков и детей, принимавших Монтелар.

Нарушения со стороны психики включают такие побочные эффекты, как: возбуждение, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, дезориентация, нарушение концентрации внимания, патологические сны, галлюцинация, бессонница, раздражительность, нарушения памяти, беспокойство, сомнамбулизм, суицидальные мысли и попытки (включая суицид), тремор. Данные из постмаркетинговых отчетов сопоставимы с клиническими данными, полученными в ходе медикаментозной терапии. Пациентам и медицинским работникам следует знать о возможности возникновения подобных явлений. Пациентам рекомендуется уведомить своего лечащего врача о возникновении данных побочных эффектов. Следует оценить соотношение польза/риск для продолжения терапии Монтеларом при возникновении данных побочных явлений.

Вспомогательные вещества

Монтелар содержит аспартам, источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны принять во внимание, что каждая жевательная таблетка с дозой 4 мг содержит 2,696 мг фенилаланина на дозу, а таблетка с дозой 5 мг – содержит 3,368 мг фенилаланина.

Беременность

Исследования на животных не указывают на вредное воздействие относительно эффектов на беременность или развитие эмбриона/плода. Ограниченные данные, доступные с баз данных по беременности, не предполагают причинно-следственной связи между приемом монтелукаста и мальформации (например, дефекты конечностей), о которых редко сообщалось во всемирном постмаркетинговом опыте применения.

Период лактации

Исследования на крысах показали, что монтелукаст выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком у людей.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не ожидается влияние монтелукаста на способность вождения автомобиля пациентом или на управление работающими механизмами. Тем не менее, в очень редких случаях, сообщалось о появлении сонливости и головокружении.

Передозировка

Нет определенной доступной информации о лечении передозировки монтелукастом. Сообщалось об острой передозировке в постмаркетинговых и клинических исследованиях монтелукаста у взрослых и детей, принявших 1000 мг (примерно 61 мг/кг веса для 42 месячного ребенка). Результаты клинических и лабораторных наблюдений соответствовали профилю безопасности для взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки побочных реакций не возникало.

Симптомы: боль в животе, сонливость, жажда, головная боль, рвота, психомоторная гиперактивность.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Неизвестно, выводится ли монтелукаст при перитонеальном диализе или при гемодиализе.

Форма выпуска и упаковка

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из многослойной алюминиевой фольги следующего состава: нейлон/алюминий/ПВХ.

По 4 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте.

Хранить в месте недоступном для детей!

Срок хранения

3 года

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/упаковщик

Такеда Фарма Сп.з. о.о., Польша

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика

Адрес организации, принимающий на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com