

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## МОНТЕЛ (MONTEL)

### **Склад:**

*діюча речовина:* монтелукасту натрієва сіль

1 таблетка містить монтелукастунатрієвої солі – 10,4 мг, що відповідає монтелукасту 10,0 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

плівкове покриття OraDry I yellowгіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), вода очищена

### **Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТС R03D C03.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою  $\beta$ -агоністів короткострокової дії, які застосовуються при необхідності;
- симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму;
- профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичному нападу.

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до монтелукасту або до інших компонентів препарату.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовують перорально.

*Дорослим та дітям віком від 15 років* для лікування астми чи астми у поєднанні з сезонним алергічним ринітом слід приймати по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу ввечері.

Коригування дози пацієнтам літнього віку, а також пацієнтам з нирковою недостатністю, печінковою недостатністю легкого чи помірного ступеня не потрібне. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності (понад 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) немає, тому рекомендації щодо коригування дози відсутні.

#### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів.

*Кровоносна та лімфатична системи:* тенденція до посилення кровоточивості.

*Імунна система:* реакції гіперчутливості у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки.

*Психічні порушення:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, лунатизм, дратівливість, тривога, занепокоєння, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку, тремор, депресія, дуже рідко – суїцидальні думки та поведінка (спроби суїциду).

*Нервова система:* головний біль, млявість, запаморочення, сонливість, парестезії/гіпостезії/судомні напади.

*Серцево-судинна система:* відчуття серцебиття.

*Дихальна система:* носові кровотечі.

*Травна система:* біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання.

*Гепатобіліарна система:* підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу).

*Шкіра та підшкірні тканини:* ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема.

*Кістково-м'язова система і сполучна тканина:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми.

*Загальні розлади:* астения/підвищена втомлюваність, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, відчуття спраги.

У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом у хворих на бронхіальну астму описано виникнення синдрому Чарг-Страуса (СЧС).

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Повідомлялося про гостре передозування монтелукасту. Ці випадки стосувалися дорослих та дітей, які приймали дозу до 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Клінічні та лабораторні показники були в межах профілю безпеки у дорослих і дітей.

У більшості випадків передозування ніяких небажаних явищ не спостерігалось. Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, що відповідали профілю безпеки монтелукасту та включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

*Лікування.* Лікування симптоматичне. Антидоту немає. Невідомо, чи виводиться монтелукаст шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Застосування монтелукасту в період вагітності не вивчалось. За даними світового маркетингового досвіду, у дітей, матері яких приймали монтелукаст у період вагітності, зрідка спостерігалися вроджені дефекти кінцівок. Більшість цих жінок приймали також й інші протиастматичні препарати. Причинний зв'язок між цими випадками та застосуванням монтелукасту не доведений. При призначенні Монтелу вагітним необхідно враховувати співвідношення користь/ризик.

Невідомо, чи проникає монтелукаст у грудне молоко. При призначенні його жінкам у період годування груддю необхідно врахувати співвідношення користь/ризик.

### ***Діти.***

Застосовують дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток.

### ***Особливості застосування.***

Пацієнтів необхідно попередити, що Монтел не слід застосовувати для зняття гострих астматичних нападів. Рекомендується лікування відповідними ліками для зняття нападів. У випадку гострого нападу слід застосовувати інгаляційні бета-агоністи короткої дії. Пацієнтам необхідно якнайшвидше проконсультуватися з лікарем у випадку, якщо їм потрібна більша, ніж зазвичай, кількість інгаляцій бета-агоністів короткої дії.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Чарг-Страуса (гранульоматозний алергічний ангіїт), лікування якого проводиться системними кортикостероїдними препаратами. Такі випадки зазвичай, але не завжди, були пов'язані зі зменшенням дози або з відміною кортикостероїдних препаратів. Зв'язок антагоністів лейкотрієнових рецепторів з розвитком синдрому Чарг-Страуса неможливо ані спростувати, ані підтвердити, тому лікарі повинні бути готові до можливості виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітного висипу, погіршення легеневої симптоматики, серцево-судинних ускладнень та/або нейропатії. Пацієнтам, у яких розвинулися вищезгадані симптоми, необхідно пройти повторне обстеження, а схему їхнього лікування слід переглянути.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринзалежною бронхіальною астмою застосовувати аспірин чи інші нестероїдні протизапальні препарати.

Препарат Монтел, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, недостатності лактази або синдромом галактозо-галактозної мальабсорбції.

*Загальні рекомендації щодо застосування препарату.*

Терапевтична дія препарату щодо контролю астматичних симптомів триває протягом дня. Прийом препарату не пов'язаний із вживанням їжі. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати прийом препарату, навіть коли бронхіальна астма є контрольованою, а також під час загострень астми.

Дозування препарату однакове для пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

*Лікування монтелукастом та зв'язок з іншими способами лікування астми.*

Монтелукаст можна додавати до існуючого курсу лікування пацієнта.

Немає даних, які доводили б, що при одночасному прийомі монтелукасту можна зменшувати дозу пероральних кортикостероїдних препаратів.

Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що також містять монтелукаст.

*Інгаляційні кортикостероїди.*

Монтелукаст можна застосовувати як додаткове лікування, якщо інгаляційні кортикостероїди разом з  $\beta$ -агоністами короткострокової дії, що застосовуються при необхідності, не забезпечують задовільного клінічного контролю захворювання.

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними препаратами.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не очікується впливу монтелукасту на здатність керування автомобілем або іншими механізмами. Проте в поодиноких випадках може виникати запаморочення або сонливість, тому під час прийому препарату слід утриматися від керування автомобілем або іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Монтелукаст можна призначати разом з іншими препаратами для профілактики або тривалого лікування бронхіальної астми. Рекомендована клінічна доза монтелукасту не має значного клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів *теофілін, преднізон, преднізолон, пероральні контрацептиви (етинілестрадіол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин та варфарин.*

У пацієнтів, які одночасно приймали *фенобарбітал*, площа під кривою "концентрація-час" (AUC) для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно *індукторами CYP 3A4*, наприклад з *фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.*

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст *розиглітазон* (препарат, що метаболізується за допомогою CYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором CYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP 2C8 (наприклад *наклітакселу, розиглітазону та репаглініду*).

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Цистеїніллейкотрієни (LT<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) – потужні ейкозаноїди запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), наявними в дихальних шляхах людини (включаючи міоцити гладкої мускулатури та макрофаги), та іншими клітинами прозапалення (включаючи еозинофіли та деякі мієлоїдні стовбурові клітини). CysLT мають відношення до патофізіології астми та алергічного риніту. При астмі лейкотрієн-опосередковані ефекти включають бронхоспазм, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів. При алергічному риніті після експозиції з алергеном CysLT вивільняється з носової слизової оболонки під час обох фаз (ранньої та пізньої) та проявляється симптомами алергічного риніту. При інтраназальній пробі з CysLT було продемонстровано збільшення резистентності повітроносних носових шляхів та симптомів назальної обструкції.

Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT<sub>1</sub>-рецепторами. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію в астматичних пацієнтів, спричинену вдиханням LTD<sub>4</sub>. Навіть низька доза 5 мг спричиняє значну блокаду стимульованої LTD<sub>4</sub> бронхоконстрикції. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 годин після перорального застосування; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами.

Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей, значно зменшує число еозинофілів у дихальних шляхах (аналіз мокротиння) та покращує клінічний контроль астми.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Після прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується. У дорослих при прийомі натщесерце таблеток, вкритих оболонкою, в дозі 10 мг пік концентрації C<sub>max</sub> у плазмі крові досягається через 3 години (T<sub>max</sub>). Середня біодоступність становить 64 %. Прийом звичайної їжі не впливає на C<sub>max</sub> у плазмі крові і біодоступність таблеток, вкритих оболонкою.

##### *Розподіл*

Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу монтелукасту в стаціонарній фазі в середньому становить від 8 до 11 літрів. При дослідженні міченого монтелукасту проходження через гематоенцефалічний бар'єр було мінімальним. У всіх інших тканинах концентрації міченого радіоізотопом матеріалу через 24 години після прийому дози також виявилися мінімальними.

##### *Метаболізм*

Монтелукаст активно метаболізується. У ході досліджень із терапевтичними дозами концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначаються.

Під час досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини доведено, що цитохроми P450 3A4, 2A6 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту. Результати подальших досліджень мікросом печінки людини *in vitro* показали, що в терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

##### *Виведення*

Кліренс монтелукасту із плазми здорових дорослих добровольців у середньому становить 45мл/хв. Після пероральної дози міченого ізотопом монтелукасту 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менше 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному призначенні цей факт вказує, що його метаболіти майже повністю виводяться з жовчу.

##### *Фармакокінетика у різних груп пацієнтів*

Для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (понад 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) немає.

Дослідження для пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчу, корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю не вважається необхідною.

При прийомі великих доз монтелукасту (що в 20 та 60 разів перевищували дозу, рекомендовану для дорослих) спостерігалася зниження концентрації теофіліну в плазмі. Цей ефект не спостерігався при прийомі рекомендованої дози 10 мг один раз на добу.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від світло-жовтого до жовтого із слабким коричневим відтінком кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. Поверхня таблеток містить відбиток «M9UT» та «10» на одній стороні.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.  
Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері, по 2 або по 4 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**

**МОНТЕЛ**  
**(MONTEL)**

**Состав:**

*действующее вещество:* монтелукаста натриевая соль;

1 таблетка содержит монтелукаста натриевой соли 10,4 мг, что соответствует монтелукасту 10,0 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза, магния стеарат; пленочное покрытие Opadry I yellow: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), вода очищенная.

**Лекарственная форма.**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противоастматические средства. Селективный и перорально активный блокатор лейкотриеновых рецепторов. Код АТС R03D C03.

**Клинические характеристики.****Показания.**

- Дополнительное лечение персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется ингаляционными кортикостероидными препаратами, а также при недостаточном клиническом контроле астмы с помощью β-агонистов краткосрочного действия, применяемых при необходимости;
- симптоматическое лечение сезонного аллергического ринита у больных бронхиальной астмой;
- профилактически перед физическими нагрузками для предотвращения астматического приступа.

**Противопоказания.**

Гиперчувствительность к монтелукасту или к другим компонентам препарата

**Способ применения и дозы.**

Препарат применяют перорально.

*Взрослым и детям старше 15 лет* для лечения астмы или астмы в сочетании с сезонным аллергическим ринитом следует принимать по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки вечером.

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста, а также для пациентов с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет, поэтому рекомендации по коррекции дозы отсутствуют.

### ***Побочные реакции.***

*Инфекции и инвазии:* инфекции верхних дыхательных путей.

*Кровеносная и лимфатическая системы:* тенденция к усилению кровоточивости.

*Иммунная система:* реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени.

*Психические нарушения:* нарушение сна, в том числе ночные кошмары, галлюцинации, бессонница, лунатизм, раздражительность, тревога, беспокойство, гнев, нетерпение, возбуждение, включая агрессивное поведение, тремор, депрессия, очень редко – суицидальные мысли и поведение (попытки суицида).

*Нервная система:* головная боль, вялость, головокружение, сонливость, парестезии/гипостезии, судорожные припадки.

*Сердечно-сосудистая система:* ощущение сердцебиения.

*Дыхательная система:* носовые кровотечения.

*Пищеварительная система:* боли в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота.

*Гепатобилиарная система:* повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), гепатит (в том числе холестатический, гепатоцеллюлярный, поражения печени смешанного генеза).

*Кожа и подкожные ткани:* ангионевротический отек, гематомы, крапивница, зуд, сыпь, узловатая эритема.

*Костно-мышечная система и соединительная ткань:* артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

*Общие расстройства:* астения/повышенная утомляемость, ощущение дискомфорта, отеки, пирексия, ощущение жажды.

В единичных случаях во время лечения монтелукастом у больных бронхиальной астмой описано возникновение синдрома Чарг-Страуса (СЧС).

### ***Передозировка.***

*Симптомы.* Сообщалось об острой передозировке монтелукаста. Эти случаи касались взрослых и детей, принимавших дозу до 1000 мг (примерно 61 мг/кг у ребенка в возрасте 42 месяцев). Клинические и лабораторные показатели были в пределах профиля безопасности у взрослых и детей.

В большинстве случаев передозировки никаких нежелательных явлений не наблюдалось. Чаще всего наблюдались побочные эффекты, которые отвечали профилю безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

*Лечение.* Лечение симптоматическое. Антидота нет. Неизвестно, выводится ли монтелукаст путем перитонеального диализа или гемодиализа.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Применение монтелукаста в период беременности не изучалось. По данным мирового маркетингового опыта, у детей, матери которых принимали монтелукаст в период беременности, изредка наблюдались врожденные дефекты конечностей. Большинство этих женщин принимали также и другие противоастматические препараты. Причинная связь между этими случаями и применением монтелукаста не доказана. При назначении препарата Монтел беременным необходимо учитывать соотношение польза/риск.

Неизвестно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко. При назначении его женщинам в период кормления грудью необходимо учесть соотношение польза/риск.

### ***Дети.***

Применяют детям от 15 лет. Детям до 15 лет следует применять препарат в виде жевательных таблеток.

### ***Особенности применения.***

Пациентов следует предупредить, что Монтел не следует применять для снятия острых астматических приступов. Рекомендуется лечение соответствующими лекарственными средствами для снятия приступов. В случае острого приступа следует применять ингаляционные  $\beta$ -агонисты короткого действия. Пациентам необходимо как можно быстрее проконсультироваться с врачом в случае, если им нужно большее, чем обычно, количество ингаляций  $\beta$ -агонистов короткого действия.

В единичных случаях у пациентов, получающих противоастматические средства, в том числе монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда вместе с клиническими проявлениями васкулита, так называемый синдром Чарг-Страуса (гранулематозный аллергический ангиит), лечение которого проводится системными кортикостероидными препаратами. Такие случаи обычно, но не всегда, были связаны с уменьшением дозы или отменой кортикостероидных препаратов. Связь антагонистов лейкотриеновых рецепторов с развитием синдрома Чарг-Страуса невозможно ни опровергнуть, ни подтвердить, поэтому врачи должны быть готовы к возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшения легочной симптоматики, сердечно-сосудистых осложнений и/или нейропатии. Пациентам, у которых развились вышеуказанные симптомы, необходимо пройти повторное обследование, а схему их лечения следует пересмотреть.

Лечение монтелукастом не позволяет пациентам с аспириновой бронхиальной астмой применять аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты.

Препарат Монтел, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не следует применять пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, недостаточности лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Общие рекомендации по применению препарата.*

Терапевтическое действие препарата по контролю астматических симптомов длится в течение дня. Прием препарата не связан с употреблением пищи. Пациентам следует рекомендовать продолжать прием препарата, даже если бронхиальная астма является контролируемой, а также во время обострений астмы. Дозировка препарата является одинаковой для пациентов мужского и женского пола.

*Лечение монтелукастом и связь с другими способами лечения астмы.*

Монтелукаст можно добавлять к существующему курсу лечения пациента.

Отсутствуют данные, которые доказывали бы, что при одновременном приеме монтелукаста можно уменьшать дозу пероральных кортикостероидных препаратов.

Не следует принимать препарат вместе с лекарственными средствами, которые также содержат монтелукаст.

*Ингаляционные кортикостероиды.*

Монтелукаст можно применять как дополнительное лечение, если ингаляционные кортикостероиды вместе с  $\beta$ -агонистами краткосрочного действия, применяемые при необходимости, не обеспечивают удовлетворительный клинический контроль заболевания.

Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными кортикостероидами.

***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

Не ожидается влияния монтелукаста на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Однако в единичных случаях могут возникать головокружение или сонливость, поэтому во время приема препарата следует воздерживаться от управления автомобилем или другими механизмами.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Монтелукаст можно назначать вместе с другими препаратами для профилактики или длительного лечения бронхиальной астмы. Рекомендуемая клиническая доза монтелукаста не имеет значительного клинического влияния на фармакокинетику следующих препаратов: *теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин*. У пациентов, одновременно принимающих *фенобарбитал*, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для монтелукаста снижалась примерно на 40 %. Поскольку монтелукаст метаболизируется CYP 3A4, необходимо быть осторожным, особенно в отношении детей, если монтелукаст назначают одновременно с *индукторами CYP 3A4*, например, с *фенитоином, фенобарбиталом и рифампицином*.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8.

Исследования взаимодействия лекарственных средств, включающих монтелукаст и *розиглитазон* (препарат, метаболизирующийся с помощью CYP 2C8), показали, что монтелукаст не является ингибитором CYP 2C8 *in vivo*. Таким образом, монтелукаст не влияет в значительной мере на метаболизм препаратов, метаболизирующихся с помощью CYP 2C8 (например *наклитаксела*, *розиглитазона* и *репаглинида*).

### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Цистеиниллейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) – мощные эйкозаноиды воспаления, которые выделяются различными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проастрматические медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека (включая миоциты гладкой мускулатуры и макрофаги), и другими клетками провоспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). CysLT имеют отношение к патофизиологии астмы и аллергического ринита. При астме лейкотриенопосредованные эффекты включают бронхоспазм, выделение мокроты, проницаемость сосудов и увеличение количества эозинофилов. При аллергическом рините после экспозиции с аллергеном CysLT высвобождается из носовой слизистой оболочки во время обеих фаз (ранней и поздней) и проявляется симптомами аллергического ринита. При интраназальной пробе с CysLT было продемонстрировано увеличение резистентности воздухоносных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим сродством связывается с CysLT<sub>1</sub>-рецепторами. Монтелукаст вызывает значительное блокирование цистеиниллейкотриеновых рецепторов дыхательных путей, что было подтверждено его способностью ингибировать бронхоконстрикцию у пациентов с астмой, вызванную вдыханием LTD<sub>4</sub>. Даже низкая доза 5 мг вызывает значительную блокаду стимулированной LTD<sub>4</sub> бронхоконстрикции. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 часов после перорального приема; этот эффект был аддитивным к бронходилатации, вызванной β-агонистами.

Лечение монтелукастом подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадии, снижая реакцию на антигены. Монтелукаст уменьшает число эозинофилов периферической крови у взрослых пациентов и детей, значительно уменьшает число эозинофилов в дыхательных путях (анализ мокроты) и улучшает клинический контроль астмы.

**Фармакокинетика.**

#### *Абсорбция*

После приема монтелукаст быстро и практически полностью всасывается. У взрослых при приеме натощак таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг максимальная концентрация C<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 3 часа (T<sub>max</sub>). Средняя биодоступность составляет 64 %. Прием обычной пищи не влияет на C<sub>max</sub> в плазме крови и биодоступность таблеток, покрытых оболочкой.

#### *Распределение*

Свыше 99 % монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в стационарной фазе в среднем составляет от 8 до 11 литров. При исследовании меченого монтелукаста прохождение через гематоэнцефалический барьер было минимальным. Во всех других тканях концентрации меченого радиоизотопом материала через 24 часа после приема дозы также оказались минимальными.

#### *Метаболизм*

Монтелукаст активно метаболизируется. В исследованиях с терапевтическими дозами концентрации метаболитов монтелукаста в стационарном состоянии плазмы крови у взрослых и пациентов детского возраста не определяются.

Во время исследований *in vitro* с использованием микросом печени человека доказано, что цитохромы P 450 3A4, 2A6 и 2C9 участвуют в метаболизме монтелукаста. Результаты дальнейших исследований микросом печени человека *in vitro* показали, что в терапевтических концентрациях монтелукаст не подавляет цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Участие метаболитов в терапевтическом действии монтелукаста является минимальным.

#### *Выведение*



Клиренс монтелукаста из плазмы здоровых взрослых добровольцев в среднем составляет 45 мл/мин. После пероральной дозы меченого изотопом монтелукаста 86 % выводится с калом в течение 5 дней и меньше 0,2 % – с мочой. В совокупности с биодоступностью монтелукаста при пероральном назначении этот факт указывает, что его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

#### *Фармакокинетика у разных групп пациентов*

Для пациентов пожилого возраста, а также пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не нужна. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (свыше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Исследования для пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не считается необходимой.

При приеме больших доз монтелукаста (которые в 20 и 60 раз превышали дозу, рекомендованную для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме. Этот эффект не наблюдался при приеме рекомендованной дозы 10 мг один раз в сутки.

#### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого со слабым коричневым оттенком цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью. Поверхность таблеток содержит оттиск «M9UT» и «10» на одной стороне.

**Срок годности.** 2 года.

#### **Условия хранения.**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка.**

По 7 таблеток в блистере, по 2 или по 4 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

#### **Местонахождение.**

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.