

## **Состав**

*действующее вещество:* монтелукаст, левоцетиризина дигидрохлорид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит монтелукаста натрия 10,5 мг, что эквивалентно монтелукаста 10 мг и левоцетиризина дигидрохлорида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, манит (Е 421), натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, опадрай белый (полиэтиленгликоль, титана диоксид (Е 171), гипромеллоза).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белые, двояковыпуклые округлой формы, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с обеих сторон.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоастматические средства. Селективный и перорально активный блокатор лейкотриеновых рецепторов. Код АТХ R03DC03.

Антигистаминные средства для системного применения. Производные пиперазина. Код АТХ R06AE09.

## **Фармакодинамика**

Монтелукаст.

Цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) являются мощными эйкозаноидами воспаления, выделяемых различными клетками, в том числе мастоцитами и эозинофилами. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеинилолейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека (включая миоциты гладкой мускулатуры и макрофаги), и другими клетками воспаления (включая

эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). CysLT имеют отношение к патофизиологии астмы и аллергического ринита.

При астме лейкотриеноопосредованные эффекты вызывают бронхоспазм, выделение мокроты, повышают проницаемость сосудов и увеличивают количество эозинофилов. При аллергическом рините после экспозиции с аллергеном CysLT высвобождается из носовой слизистой оболочки во время реакций гиперчувствительности и проявляется симптомами аллергического ринита. При интраназальном пробе с CysLT было продемонстрировано увеличение резистентности воздухоносных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст натрия является активным соединением, с высокой избирательностью и химическим сродством связывается с CysLT<sub>1</sub>-рецепторами. Монтелукаст подавляет физиологическое действие LTD<sub>4</sub> на CysLT<sub>1</sub>-рецепторах, не выказывая сродство к рецепторам.

#### Левоцетиризина гидрохлорид.

Левоцетиризин, R-энантиомер цетиризина, - это мощный и селективный антагонист периферических H<sub>1</sub>-рецепторов. Исследование свойств связываться показали высокое сродство левоцетиризина к H<sub>1</sub>-рецепторов человека (K<sub>i</sub> = 3,2 нмоль / л). Сродство к H<sub>1</sub>-рецепторов в левоцетиризина в 2 раза выше, чем в цетиризина (K<sub>i</sub> = 6,3 нмоль / л). Левоцетиризин распадается от H<sub>1</sub>-рецепторов с периодом полувыведения 115 минут ± 38 минут. После однократного приема левоцетиризина занятость рецепторов составляет 90% через 4 часа и 57% через 24 часа. В плацебо-контролируемых испытаниях с применением модели камеры стимуляции аллергической реакции левоцетиризин в дозе 5 мг начинал подавлять симптомы аллергии на пыльцу через 1 час после приема препарата.

Исследования *in vitro* (камера Бойден и методы «клеточных слоев») показали, что левоцетиризин подавляет активность индуцированной еотаксином трансэндотелиальных миграции эозинофилов в клетках кожи и легких. Фармакодинамические исследования *in vivo* (метод «кожных камер») продемонстрировали три основных ингибирующие эффекты левоцетиризина в дозе 5 мг в первые 6 часов после контакта с пыльцой по сравнению с плацебо у

14 взрослых пациентов: угнетение выброса VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия I типа), изменения сосудистой проницаемости и уменьшения активности эозинофилов. Исследования показали, что активность левоцетиризина в половине дозы сравнима с активностью цетиризина как на коже, так и на слизистой оболочке носа.

Взаимосвязь фармакокинетики / фармакодинамики левоцетиризина в дозе 5 мг подобной схемы подавления индуцированной гистамином реакции по типу «цветения» цетиризином в дозе 10 мг. Так же, как и у цетиризина, действие в отношении индуцированных гистамином кожных реакций не зависит от плазменных концентраций. Данные ЭКГ не показали соответствующего влияния левоцетиризина на интервал QT.

## **Фармакокинетика**

### Монтелукаст.

*Всасывание.* У взрослых при приеме натощак препарата в дозе 10 мг средняя максимальная концентрация  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 3-4 часа ( $t_{max}$ ). Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Прием обычной пищи утром не влияет на  $C_{max}$  в плазме крови, что достигается за 2 часа. Безопасность и эффективность монтелукаста для больных астмой были продемонстрированы в ходе клинических исследований при приеме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг вечером, независимо от приема пищи.

Безопасность монтелукаста для больных астмой также была продемонстрирована во время клинических исследований при приеме жевательных таблеток в дозе 4 мг вечером, независимо от приема пищи. Безопасность и эффективность монтелукаста для больных сезонным аллергическим ринитом были продемонстрированы в ходе клинических исследований при приеме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг утром или вечером, независимо от приема пищи.

*Распределение.* Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии в среднем составляет от 8 до 11 литров. Во время исследований на крысах прохождения обозначенного

радиоизотопом монтелукаста через гематоэнцефалический барьер был минимальным. Во всех остальных животных концентрации обозначенного радиоизотопом материала через 24 часа после применения 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 P450 3A4 и 2C9 участвуют в метаболизме монтелукаста. Клинические исследования эффектов известных ингибиторов цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, эритромицин) или 2C9 (например, флуконазол) на фармакокинетику монтелукаста не проводились. Результаты дальнейших исследований *in vitro* микросом печени человека свидетельствуют, что в терапевтических концентрациях монтелукаст не угнетает цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором цитохрома P450 2C8; однако данные, полученные после проведения клинического исследования лекарственного взаимодействия с применением монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат лекарственных средств сначала был Метаболизированный цитохрома CYP2C8), показали, что монтелукаст не угнетает CYP2C8 *in vitro*, а потому не должен изменять процесс метаболизма лекарственных средств, которые метаболизируются этим ферментом.

*Выведение.* Клиренс монтелукаста из плазмы здоровых взрослых в среднем составляет 45 мл / мин. После применения пероральной дозы меченого изотопом монтелукаста было установлено, что 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% - с мочой. В совокупности с биодоступностью монтелукаста при пероральном приеме этот факт указывает на то, что его метаболиты почти полностью выводятся с желчью. Период полувыведения монтелукаста из плазмы у молодых здоровых людей составляет от 2,7 до 5,5 часа. Фармакокинетика монтелукаста сохраняет линейный характер при приеме пероральных доз до 50

мг. При приеме 10 мг монтелукаста один раз в день наблюдается небольшая кумуляции (14%) активного вещества в плазме.

### Левоцетиризина гидрохлорид.

Фармакокинетика левоцетиризина линейная, независимая от дозы и времени и имеет незначительную вариативность у разных пациентов.

*Всасывание.* Левоцетиризин после приема внутрь быстро и интенсивно поглощается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,9 часа после приема. Равновесные концентрации достигаются через 2 дня. С<sub>max</sub> составляет 270 нг / мл после однократного применения и 308 нг / мл - после повторного применения в дозе 5 мг соответственно.

Степень всасывания препарата не зависит от дозы и не меняется с приемом пищи, но максимальная концентрация уменьшается и достигает своего максимального значения позже.

*Распределение.* Отсутствует информация о распределении левоцетиризина в тканях человека, а также о проникновении левоцетиризина сквозь гематоэнцефалический барьер. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы. Распределение левоцетиризина ограничено, поскольку объем распределения составляет 0,4 л / кг.

*Метаболизм.* В организме человека метаболизму подвергается около 14% левоцетиризина, поэтому различия вследствие генетического полиморфизма или одновременного применения ингибиторов ферментов должны быть незначительными. Процесс метаболизма включает ароматическую оксидации, N- и O-деалкилирования и сообщения с таурином. Деалкилирования, в первую очередь, происходит при участии CYP 3A4, тогда как в процессе ароматического окисления участвуют многочисленные и (или) неопределенные изоформы CYP. Левоцетиризин не влияет на активность цитохромных изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 в концентрациях, значительно превышающих максимальные, после принятия дозы 5 мг перорально. Учитывая низкую степень метаболизма и отсутствие способности к угнетению метаболизма,

взаимодействие левоцетиризина с другими веществами маловероятно.

*Выведение.* Период полувыведения препарата из плазмы крови у взрослых составляет  $7,9 \pm 1,9$  часа. Средний общий клиренс составляет 0,63 мл / мин / кг. В основном вывода левоцетиризина и его метаболитов из организма с мочой (выводится в среднем 85,4% полученной дозы препарата). С фекалиями выводится только 12,9% дозы. Экскреция левоцетиризина происходит в основном за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

## **Показания**

Для уменьшения симптомов, связанных с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом, а также ринитом у больных бронхиальной астмой.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к монтелукасту натрия, левоцетиризину или цетиризину, а также другим компонентам препарата. Препарат также противопоказан при тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<10$  мл / мин) при тяжелой наследственной непереносимости галактозы, дефиците фермента лактозы или нарушениях усвоения глюкозы и галактозы. Возраст до 15 лет.

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

### Монтелукаст.

При исследовании взаимодействия между лекарственными средствами рекомендуется клиническая доза монтелукаста не имела значительного клинического влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизолон, пероральные контрацептивы (норэтидрона 1 мг / этилестрадиол 35 мг), терфенадин, дигоксин и варфарин. Несмотря на отсутствие специфических исследований медикаментозных взаимодействий с монтелукастом, в ряде исследований данное лекарственное средство применяли одновременно с многими традиционно назначаемыми препаратами, причем любых клинически значимых взаимодействий не выявлено. К таким препаратам относятся гормоны щитовидной железы, успокаивающие и снотворные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, бензодиазепины и противоотечные средства.

У пациентов, одновременно принимавших фенобарбитал, который стимулирует печеночный метаболизм, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для монтелукаста после приема разовой дозы в 10 мг снижалась примерно на 40%. Однако, корректировки дозы монтелукаста не рекомендуются. Одновременное применение монтелукаста с мощными ингибиторами цитохрома P450, такими как фенобарбитал или рифампицин, следует проводить под надлежащим клиническим контролем.

### Левоцетиризина гидрохлорид.

Данные *in vitro* указывают на то, что левоцетиризин не влечет к фармакокинетическим взаимодействиям путем ингибирования или стимулирования ферментов печени, которые метаболизируют препарат. Исследований взаимодействия лекарственных средств с левоцетиризин *in vivo* не проводилось. Исследование фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств, проведенные с использованием рацемического цетиризина, показали, что цетиризин не взаимодействует с антипирином, псевдоэфедрином, эритромицином, кетоконазолом и циметидином.

Небольшое снижение клиренса цетиризина (16%) было выявлено при приеме 400 мг теофиллина. Существует вероятность того, что большие дозы теофиллина могут усилить этот эффект. Ритонавир повышал уровень концентрации цетиризина в плазме примерно на 42%, период полувыведения - на 53%, а также снижал клиренс цетиризина на 29%. Распределение ритонавира при одновременном применении цетиризина не менялся.

## **Особенности применения**

### Монтелукаст.

Монтелукаст не назначают для снятия бронхоспазмов при острых астматических приступах, включая астматический статус. Пациентам следует порекомендовать, в случае таких нападений, применять соответствующие лечебные средства. Терапию монтелукастом можно продолжать во время острых приступов астмы. Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными ГКС; дозу ингаляционных кортикостероидов можно постепенно снизить под наблюдением врача.

Не следует применять монтелукаст в качестве монотерапии для устранения бронхоспазма, индуцированных физическими нагрузками. Если возникают острые приступы астмы после физической нагрузки, пациентам следует продолжать применять в обычном режиме ингаляционные  $\beta$ -агонисты как профилактические средства и иметь при себе ингаляционные  $\beta$ -агонисты короткого действия для экстренной помощи.

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

*Эозинофилия.* В редких случаях у пациентов, получающих монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда с клиническими проявлениями васкулита, так называемый синдром Черджа-Стросса, лечение которого проводится с помощью системной ГКС терапии. Такие случаи обычно были связаны с уменьшением дозы пероральных ГКС.

Никаких различий по безопасности и эффективности препарата для пожилых пациентов и более молодых установлено не было, хотя нельзя исключить повышенной чувствительности к препарату в некоторых пожилых пациентов.

Поскольку монтелукаст преимущественно выводится с желчью, пациентам с печеночной недостаточностью следует с осторожностью назначать этот комбинированный препарат.

#### Левоцетиризина гидрохлорид

Во время применения препарата следует воздерживаться от употребления алкоголя. Препарат не рекомендуется пациентам при тяжелой наследственной непереносимости галактозы, дефиците фермента лактозы или нарушениях усвоения глюкозы и галактозы.

Клинические исследования левоцетиризина по каждому утвержденному показанию к применению не проводились на достаточном количестве пациентов в возрасте от 65 лет, чтобы можно было установить, имеют ли они другую реакцию на препарат по сравнению с молодыми пациентами. Во время других клинических исследований также не отмечалось никаких различий между молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста по реакции на препарат. В общем, пожилым пациентам препарат следует назначать с осторожностью и начинать с малых доз, учитывая большую частоту случаев пониженной функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие болезни или применения других препаратов.

Поскольку левоцетиризин выводится преимущественно с мочой, пациенты с почечной недостаточностью могут потребовать коррекции режима дозирования. У таких пациентов этот комбинированный препарат следует применять с осторожностью.

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

В некоторых клинических исследованиях сообщалось о случаях сонливости, усталости и астении у некоторых пациентов, проходивших терапию левоцетиризин. Поэтому во время приема левоцетиризина следует воздерживаться от опасной деятельности, требующей полноты внимания и координации движений, а именно работы с механизмами или управления транспортными средствами.

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

Поскольку надлежащих и хорошо контролируемых исследований по безопасности приема монтелукаста или левоцетиризина в период беременности не проводилось, применение данной комбинации для беременных женщин противопоказано.

#### Период кормления грудью.

Поскольку левоцетиризин выделяется в грудное молоко, применение этой комбинации в период кормления грудью не рекомендуется.

### **Способ применения и дозы**

*Взрослым и детям старше 15 лет:* по 1 таблетке один раз в сутки вечером, независимо от приема пищи. Таблетки глотают целиком, не разжевывая. Курс лечения - 14 дней.

## **Дети**

Препарат применяют детям от 15 лет.

## **Передозировка**

Данные о передозировке этого комбинированного препарата отсутствуют. Однако сообщалось о случаях передозировки отдельными веществами.

## Монтелукаст.

При постмаркетинговом применении и при клинических исследований поступали сообщения о острой передозировке монтелукастом. В отчетах сообщалось о приеме препарата взрослыми и детьми в дозах, превышающих 1000 мг. Полученные клинические и лабораторные данные соответствовали профилю безопасности для взрослых пациентов и детей. В большинстве сообщений о случаях передозировки никаких побочных эффектов не наблюдалось. Чаще всего наблюдались побочные эффекты, соответствовали профилю безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность. Неизвестно, выводится монтелукаст с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

Лечение - симптоматическое.

## Левоцетиризина гидрохлорид.

Симптомы передозировки могут включать сонливость у взрослых и возбуждения и тревожность у детей, изменяются сонливостью. Специфического антидота к левоцетиризину не существует. В случае передозировки рекомендуется стандартные меры для вывода неабсорбированного лекарственного средства. Вскоре после приема можно сделать промывание желудка. Гемодиализ не является эффективным для выведения левоцетиризина.

Лечение - симптоматическое.

## **Побочные реакции**

Данные о побочных эффектах этого комбинированного препарата отсутствуют. Однако сообщалось о побочных эффектах отдельных веществ.

### Монтелукаст.

К наиболее частым побочным эффектам относят диспепсию, боль в животе, сыпь, головокружение, головные боли, усталость, лихорадка, травмы, кашель, заложенность носа, грипп.

### Побочные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговый период:

*Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* тенденция к повышенной кровоточивости.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени.

*Со стороны психики:* нарушение сна, в том числе ночные кошмары, галлюцинации, бессонница, раздражительность, гнев, нетерпение, возбуждение, включая агрессивное поведение или враждебность, тремор, депрессии, очень редко - суицидальные намерения и суицидальное поведение.

*Со стороны нервной системы:* вялость и головокружение, парестезии / гипестезия, судорожные припадки.

*Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота.

*Со стороны пищеварительной системы:* у пациентов, принимавших монтелукаст, было замечено повышение уровня трансаминаз сыворотки (АЛТ, АСТ), редкие случаи холестатического гепатита, печеночноклеточных нарушений гепатоцеллюлярного и смешанного генеза. Большинство таких случаев сопровождалось другими отягчающими факторами, такими как применение других лекарственных средств или предрасположенность к болезни печени, а именно злоупотребление алкоголем или гепатит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* ангионевротический отек, гематома, крапивница, зуд, сыпь, нодозная узловатая эритема.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

*Общие нарушения и местные реакции:* астения / усталость, ощущение дискомфорта, отек.

В редких случаях при лечении монтелукастом больных астмой описано возникновение синдрома Черджа-Стросса (СЧС). В редких случаях у пациентов с астмой, которые получают монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда вместе с клиническими проявлениями васкулита, так называемый синдром Черджа-Стросса.

#### Левосетиризин гидрохлорид.

Применение левосетиризина для пациентов старше 12 лет было связано с такими побочными эффектами, как сонливость, усталость, ринофарингит, сухость во рту и фарингит. Среди редких побочных эффектов наблюдалась астения и боли в брюшной полости. Сообщалось о единичных случаях побочных реакций, зарегистрированных в постмаркетинговый период, а именно:

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность, в том числе анафилаксия.

*Со стороны психики:* агрессия, возбуждение, нарушение сна, галлюцинации, депрессия.

*Со стороны нервной системы:* судороги, потеря сознания, тремор, вертиго, дисгевзия.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение, тахикардия.

*Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* одышка.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* ангионевротический отек, стойка медикаментозная эритема, зуд, сыпь, крапивница.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* миалгия.

*Результаты обследований:* увеличение массы тела; отклонения функции печени от нормальных значений.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, диарея, рвота, запор, повышенный аппетит, гепатит.

*Со стороны почек: дизурия, задержка мочи.*

**Срок годности**

2 года.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

Упаковка №10 (10x1): 10 таблеток в блистере, 1 блистер в картонной упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Бафна Фармасьютикалс Лтд., Индия/ Bafna Pharmaceuticals Ltd., India.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

147, Мадгаварам-Ред Хилс Роуд, Грентлион, Вилидж Вадакараи Ченнаи Тамил Наду IN 600052, Индия / 147, Madhavaram - Redhills Road Grantlyon Village Vadakarai Chennai Tamil Nadu IN 600052, India.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).