

Состав

действующее вещество: montelukast;

1 таблетка содержит 10 мг монтелукаста (в форме монтелукаста натрия);

вспомогательные вещества: лактоза, маннит (E 421), натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, оболочка Opadry yellow 20A520007: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172), воск карнаубский.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: бежевые, квадратные таблетки с закругленными краями, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «I» с одной стороны и «114» - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Код АТХ R03D C03.

Фармакодинамика

Цистеиниллейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными эйкозаноидами воспаления, выделяемых различными клетками, в том числе тучных клеток и эозинофилов. Эти важные проагматични медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека, и вызывают такую реакцию как бронхоспазм, секрецию слизи, усиление проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов.

Монтелукаст при пероральном применении является активным соединением, которая с высокой избирательностью и сродством связывается с CysLT₁-рецепторами. По клиническим исследованиям, монтелукаст подавляет бронхоспазм после ингаляции LTD₄ в дозе 5 мг. Бронходилатация наблюдается в течение 2:00 после перорального применения, этот эффект был аддитивным к бронходилатации, вызванной β-агонистов. Лечение монтелукастом удручало как

раннюю, так и позднюю фазы бронхоконстрикция, вызванной антигенной стимуляцией. Монтелукаст по сравнению с плацебо уменьшает количество эозинофилов периферической крови у взрослых пациентов и детей. В ходе отдельного исследования прием монтелукаста значительно уменьшал количество эозинофилов в дыхательных путях (по замерам мокроты), и в периферической крови и улучшает клинический контроль астмы.

Во время исследований с участием взрослых монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ1 (изменение от исходного на 10,4% и 2,7% соответственно), утренней пиковой скорости выдоха (РПШВ) (изменение от начального на 24,5 л/мин и 3,3 л/мин соответственно) и достоверное уменьшение общего применения β -агонистов (изменение от начального на -26,1% и -4,6% соответственно). Улучшение сообщенных пациентом показателей дневных и ночных симптомов астмы было достоверно лучшим, чем для плацебо.

Исследование при участии взрослых продемонстрировали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (изменение (в%) начального показателя для ингаляционного беклометазона плюс монтелукаст сравнению с беклометазоном соответственно для ОФВ1: 5,43% и 1,04%, применение β -агонистов: 8,70% и 2,64%). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мкг 2 раза в сутки, спейсерный устройство), монтелукаст продемонстрировал более быструю начальную ответ, хотя в течение 12-недельного исследования беклометазон приводил к более выраженному среднего терапевтического эффекта (% изменение первоначального показателя для монтелукаста по сравнению с беклометазоном соответственно для ОФВ1 : 7,49% и 13,3%, применение β -агониста: -28,28% и -43,89%). Однако по сравнению с беклометазоном у большего числа пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнута подобная клиническая ответ (то есть у 50% пациентов, получавших лечение беклометазоном, достигнуто улучшение ОФВ1 примерно на 11% и более по сравнению с исходным, тогда как у 42% пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнуто такого же ответа).

В ходе 8-недельного исследования с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо достоверно улучшал респираторную функцию (изменение от исходного показателя ОФВ1: 8,71% по сравнению с 4,16%, изменение показателя утренней ПСВ: 27,9 л/мин по сравнению с 17,8 л/мин) и снижал частоту применения β -агонистов по необходимости (изменение от исходного показателя на -11,7% по сравнению с +8,2%).

Достоверное уменьшение бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), было продемонстрировано во время 12-недельного исследования у взрослых (максимальное снижение ОФВ1 22,33% для монтелукаста по сравнению с 32,40% для плацебо, время до восстановления в пределах 5% от начального ОФВ1 44,22 минуты по сравнению с 60,64 минуты). Этот эффект наблюдался в течение 12-недельного периода исследования. Снижение БФН также было продемонстрировано во время короткого исследования при участии детей в возрасте от 6 до 14 лет (максимальное снижение ОФВ1 18,27% по сравнению с 26,11%, время до восстановления в пределах 5% от начального ОФВ1 17,76 минуты по сравнению с 27,98 минуты). Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован в конце интервала при приеме 1 раз в сутки.

У пациентов с чувствительностью к аспирину, которые получали текущую терапию ингаляционными и/или пероральными кортикостероидами, лечение монтелукастом по сравнению с плацебо, приводило к значительному улучшению контроля астмы (изменение первоначального показателя ОФВ1 составляет 8,55% против -1,74% и изменение от исходного в снижении общего применения β -агониста -27,78% против 2,09%).

Фармакокинетика

Абсорбция.

Монтелукаст быстро всасывается после приема внутрь. После применения взрослым натошак таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг, средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигалась через 3 часа (T_{max}). Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и на C_{max} при пероральном применении. Безопасность и эффективность были продемонстрированы в ходе клинических исследований при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг, независимо от времени приема пищи.

Для жевательных таблеток по 5 мг показатель C_{max} у взрослых достигался через 2 часа после приема натошак. Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 73% и снижается до 63% при приеме стандартной пищей.

После приема натошак таблеток жевательных, 4 мг, в возрасте от 2 до 5 лет показатель C_{max} достигается через 2 часа после приема препарата. Среднее значение C_{max} на 66% выше, а среднее C_{min} ниже, чем у взрослых, после приема таблеток по 10 мг.

Распределение.

Более 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Равновесный объем распределения монтелукаста в среднем составляет от 8-11 л.

Исследования на крысах с применением радиоактивно меченого монтелукаста определили минимальное распределение прохождения через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации обозначенного радиоизотопом материала через 24 часа после введения были минимальными во всех других тканях.

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.

В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека доказано, что цитохромы P450 3A4, 2A6 и 2C9 участвуют в метаболизме монтелукаста. На основе дальнейших результатов исследований *in vitro* на микросомах печени человека показано, что в терапевтических концентрациях монтелукаст в плазме крови не подавляет цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6. Вклад метаболитов в терапевтический эффект монтелукаста является минимальным.

Вывод.

Клиренс монтелукаста в среднем составляет 45 мл / мин у здоровых взрослых добровольцев после перорального приема монтелукаста, меченого изотопом, 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% - с мочой. В совокупности с биодоступностью монтелукаста при пероральном применении этот факт указывает, что монтелукаст и его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Для пациентов пожилого возраста, а также пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Исследование при участии пациентов с нарушением функции почек не проводили. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не считается необходимой. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

При приеме больших доз монтелукаста (что в 20 и 60 раз превышали дозу, рекомендованную для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдался при приеме рекомендованной дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Показания

Как дополнительное лечение при бронхиальной астме у пациентов с персистирующей астмой легкой и средней степени, которая недостаточно контролируется ингаляционными ГКС, а также при недостаточном клиническом контроле астмы с помощью агонистов β -адренорецепторов короткого действия, которые применяют при необходимости. У пациентов с астмой, принимающих Монтеген, этот препарат также облегчает симптомы сезонного аллергического ринита.

Профилактики астмы, доминирующим компонентом которой является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу.

Возраст до 15 лет (для дозы 10 мг).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Монтеген можно назначать вместе с другими препаратами для профилактики и длительного лечения астмы. При исследованиях взаимодействия между лекарственными средствами рекомендуется клиническая доза монтелукаста не имела важного клинического влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинил-эстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

У пациентов, которые одновременно принимали фенобарбитал, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для монтелукаста снижалась примерно на 40%. Поскольку монтелукаст метаболизируется CYP 3A4, 2C8 и 2C9, необходимо быть осторожным, особенно в отношении детей, если монтелукаст назначать одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, такими как фенитоин, фенобарбиталом и рифампицином.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинического исследования лекарственного взаимодействия монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат; препарат, метаболизируется с помощью CYP 2C8), показали, что монтелукаст не является ингибитором CYP 2C8 *in vivo*. Таким образом, монтелукаст не влияет в значительной степени на метаболизм препаратов, метаболизирующихся с помощью этого фермента (например паклитаксела, росиглитазона и репаглинида).

Во время исследований *in vitro* было установлено, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8 и в меньшей степени 2C9 и 3A4. В ходе клинического исследования взаимодействия лекарственных средств с применением монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора CYP2C8 и 2C9) гемфиброзил повышал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При одновременном применении с гемфиброзилом или другими мощными ингибиторами CYP 2C8 коррекция дозы монтелукаста не нужна, но врач должен учитывать повышенный риск возникновения побочных реакций.

По результатам исследований *in vitro* не ожидается возникновения клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP2C8 (например, с триметопримом). Одновременное применение монтелукаста с итраконазолом, сильным ингибитором CYP 3A4, не приводил к существенному повышению системной экспозиции монтелукаста.

Особенности применения

Пациентов следует предупредить, что Монтеген для перорального применения не следует применять для лечения острых приступов астмы, а также о том, что необходимо всегда иметь при себе соответствующий препарат экстренной помощи. Если случился острый приступ, следует применять ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться со своим врачом, если они нуждаются в большем количестве β -агонистов короткого действия, чем обычно.

Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными ГКС.

Нет данных, которые бы доказывали, что прием пероральных кортикостероидов можно уменьшить при одновременном применении монтелукаста.

Сообщалось о возникновении психоневрологических явлений у пациентов, принимающих монтелукаст (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты и врачи должны быть внимательны к психоневрологическим явлениям. Пациентам и/или

сиделки следует предоставить указания о том, чтобы они сообщали врачу о возникновении таких изменений. Врачи должны тщательно оценить риски и преимущества продолжения лечения Монтеген, если происходят такие события.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические препараты, включая монтелукаст, может развиваться системная эозинофилия, иногда сопровождается клиническими признаками васкулита, так называемый синдром Чаргях-Страуса, лечение которого проводится с помощью системной ГКС терапии. Такие случаи обычно, но не всегда были связаны с уменьшением дозы или отменой терапии оральными кортикостероидами. Вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть связаны с появлением синдрома Чаргях-Страуса, невозможно опровергнуть или подтвердить. Врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, Васкулитно высыпания, ухудшение легочной симптоматики, осложнения со стороны сердца и/или нейропатии. Пациентов, у которых возникли такие симптомы, следует повторно обследовать и просмотреть их схему лечения.

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

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат, поскольку он содержит лактозу.

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

Не ожидается, что монтелукаст влиять на способность пациента управлять автотранспортом или другими механизмами. Однако в очень редких случаях у отдельных пациентов может возникать головокружение или сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Исследования на животных не демонстрируют вредного воздействия относительно влияния на беременность или эмбриональный/фетальный развитие.

Ограниченная информация базы данных относительно беременностей не указывает на причинно-следственную взаимосвязь между применением препарата Монтеген и возникновением мальформаций (таких как дефекты конечностей), о которых редко сообщали в ходе всемирного постмаркетингового опыта применения.

Монтеген можно применять в период беременности только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормления грудью. Исследования на крысах обнаружили, что монтелукаст выделяется с грудным молоком животных. Неизвестно, выводится монтелукаст с грудным молоком женщин.

Монтеген можно применять в период кормления грудью, только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Способ применения и дозы

Доза для пациентов в возрасте от 15 лет с астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом составляет 10 мг (1 таблетка) в сутки, вечером. Для облегчения симптомов аллергического ринита время приема подбирать индивидуально.

Общие рекомендации. Терапевтическое воздействие препарата Монтеген на показатели контроля астмы наступает в течение 1 дня. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Пациентам следует рекомендовать продолжать принимать препарат Монтеген, даже если достигнут контроль астмы, а также в периоды обострения астмы. Препарат не следует применять одновременно с препаратами, содержащими в составе действующее вещество монтелукаст. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста, с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Нет данных о применении препарата пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени. Дозировка для мужчин и женщин одинаковое.

Лечение препаратом Монтеген в зависимости от другого лечения астмы.

Препарат Монтеген можно добавлять к существующему курсу лечения пациента.

Ингаляционные кортикостероиды. Монтеген можно использовать как дополнительное лечение у пациентов, у которых ингаляционные кортикостероиды вместе с β -агонистов краткосрочного действия, применяемые при необходимости, не обеспечивают удовлетворительный клинический контроль заболевания. Препарат Монтеген нельзя резко заменять ингаляционные кортикостероиды (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

Применять детям в возрасте от 15 лет. Детям до 15 лет применять препарат в виде жевательных таблеток.

Передозировка

Никакой специальной информации по лечению передозировки препарата Монтеген нет. В ходе исследований хронической астмы монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сут взрослым пациентам в течение 22 недель, а в кратковременных исследованиях - до 900 мг/сут в течение примерно одной недели, при этом клинически важные побочные реакции не возникали.

Сообщалось о острой передозировке препаратом монтелукаст. Эти случаи касались взрослых и детей, принимавших дозу более 1000 мг (примерно 61 мг/кг в ребенка в возрасте 42 месяца). Клинические и лабораторные показатели были в пределах профиля безопасности у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки о побочных реакциях не сообщалось. Чаще всего наблюдались побочные реакции, соответствовали профилю безопасности препарата Монтеген и включали: боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Неизвестно, выводится монтелукаст с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

Побочные реакции

Монтелукаст оценивали во время клинических исследований:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - примерно в 4000 пациентов с астмой в возрасте от 15 лет;

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - примерно в 400 пациентов с астмой и сезонным аллергическим ринитом в возрасте от 15 лет;

жевательные таблетки, 5 мг - примерно в 1750 пациентов детей с астмой от 6 до 14 лет.

В ходе клинических исследований нижеприведенные побочные реакции сообщалось часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у пациентов с астмой, получавших лечение монтелукастом, а также с большей частотой, чем у пациентов, получавших лечение плацебо:

Классы систем органов	Взрослые пациенты, дети от 15 лет (два 12-недельных исследования; n=795)
Со стороны нервной системы	Головная боль
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Абдоминальная боль

Во время клинических исследований при пролонгированном лечении небольшого количества взрослых пациентов в течение 2 лет и детей от 6 до 14 лет в течение 12 месяцев профиль безопасности не менялся.

Побочные реакции указаны согласно классам систем органов и специальными терминами, представленные в Таблице 2. Частота установлена по данным соответствующих клинических исследований:

Класс систем органов	Срок побочной реакции	Частота*
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей **	очень часто
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Тенденция к усилению кровоточивости	редко
	тромбоцитопения	очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	нечасто
	Эозинофильная инфильтрация печени	очень редко

Со стороны психики	Нарушение сна, в том числе ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, включая агрессивное поведение или враждебность,	нечасто
	Депрессия #, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор§), тик	
	нарушение внимания, ухудшение памяти, дезориентация	редко
	Галлюцинации, суицидальные мысли и поведение (суицидальность) #, дисфемия	очень редко
Со стороны нервной системы	Головокружение, вялость, парестезии/гипестезия, судороги	нечасто
Со стороны сердца	пальпитация	редко
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	нечасто
	Синдром Чаргях-Страуса (см. 4.4 «Особенности применения»)	очень редко
	легочная эозинофилия	очень редко
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ***, тошнота ***, рвота ***	часто
	Сухость во рту, диспепсия	нечасто
Со стороны пищеварительной системы	Повышение уровня трансаминаз сыворотки крови (АЛТ, АСТ)	часто

Гепатит (включая холестатическое, гепатоцеллюлярной и смешанное поражение печени)	очень редко	
Со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь***	часто
	Гематома, крапивница, зуд	нечасто
	Ангионевротический отек	редко
	Узловатая эритема, мультиформная эритема	очень редко
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	нечасто
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Энурез у детей	нечасто
Общие нарушения и побочные эффекты, вызванные приемом препарата	пирексия***	часто
	Астения/усталость, недомогание, отек	нечасто

* Частота определена по частоте сообщений 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 ($< 1/10000$).

** Об этой побочной реакции сообщали с частотой «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо во время клинических исследований.

*** Об этой побочной реакции сообщали с частотой «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, а также у пациентов, получавших плацебо во время клинических исследований.

Эти побочные реакции могут наблюдаться также и в педиатрических пациентах.

§ «редко».

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Гетеро Лабз Лимитед/Hetero Labs Limited.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Юнит-V, Блок V и V-A, ТСИИС - Формулейшн СЭЗ, С. №№ 439, 440, 441 и 458, Полепалли Виледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Индия /

Unit-V Block V and V-A, TSIIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India

Источник инструкции

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