



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МОНТУЛАР®

**Торговое название препарата:** Монтулар®

**Действующее вещество (МНН):** монтелукаст

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* монтелукаст натрия эквивалентно монтелукасту 10 мг;

*вспомогательные вещества:* микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102), натрия кроскармеллоза, лаурилсульфат натрия, магния стеарат, Опадрай 20A520035 желтый, очищенная вода.

**Описание:** круглые, двояковыпуклые, бежевого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гладкой поверхностью с обеих сторон.

**Фармакотерапевтическая группа:** антагонисты рецепторов лейкотриена.

**Код АТХ:** R03DC03

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

##### Механизм действия

Цистеинил лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) являются сильнодействующими воспалительными эйкозаноидами, высвобождаемыми из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проастрматические медиаторы связываются с рецепторами цистеинил лейкотриена (CysLT). Рецептор CysLT 1-го типа (CysLT<sub>1</sub>) обнаружен в дыхательных путях человека (включая гладкомышечные клетки и макрофаги дыхательных путей) и в других провоспалительных клетках (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Цистеинил лейкотриены коррелируют с патофизиологией бронхиальной астмы и аллергического ринита. При астме лейкотриенопосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов. При интраназальной пробе с цистеинил лейкотриенами было продемонстрировано повышение резистентности носовых дыхательных путей и симптомы заложенности носа.

Монтелукаст является активным пероральным соединением, которое с высокой аффинностью и селективностью связывается с рецептором CysLT<sub>1</sub>. В клинических исследованиях монтелукаст в дозе всего 5 мг препятствует сужению бронхов, вызванное вдыханием LTD<sub>4</sub>. Бронходилатация наблюдается в течение 2 часов после приема внутрь. Эффект бронходилатации, вызываемый монтелукастом, дополняет эффект бета-агонистов. Лечение монтелукастом ингибирует как раннюю, так и позднюю фазу бронхоспазма вызванного антигенной стимуляцией. Монтелукаст, по сравнению с плацебо, уменьшает эозинофилы периферической крови у взрослых и детей. Лечение монтелукастом значительно уменьшало содержание эозинофилов в дыхательных путях (в мокроте) и в периферической крови при одновременном улучшении клинического контроля астмы в отдельном исследовании.

#### Фармакокинетика

##### Всасывание

Монтелукаст быстро всасывается после приема внутрь. При приеме таблетки, покрытой оболочкой в дозе 10 мг средняя пиковая концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови у взрослых достигается через 3 часа (T<sub>max</sub>) после приёма натощак. Средняя биодоступность при приёме

внутри составляет 64%. Приём обычной пищи не влияет на биодоступность и  $C_{max}$  при пероральном применении. В клинических испытаниях, в которых таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 10 мг назначались вне зависимости от времени приема пищи, были продемонстрированы безопасность и эффективность.

#### *Распределение*

Монтелукаст связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объём распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет 8-11 литров. Исследования на крысах с радиоактивно меченым монтелукастом показывают минимальное распределение после прохождения через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации радиоактивно меченого материала через 24 часа после введения дозы были минимальными во всех других тканях.

#### *Метаболизм*

Монтелукаст активно метаболизируется. В исследованиях с применением терапевтических доз, концентрации метаболитов монтелукаста в плазме крови находятся ниже предела обнаружения в равновесном состоянии у взрослых и детей. Цитохром P<sub>450</sub> 2C8 является основным ферментом в метаболизме монтелукаста. Незначительный дополнительный вклад в метаболизм могут вносить CYP 3A4 и 2C9, хотя было показано, что итраконазол, ингибитор CYP 3A4, не изменяет фармакокинетические показатели монтелукаста у здоровых добровольцев, получавших монтелукаст в дозе 10 мг ежедневно. По результатам исследований микросом печени человека *in vitro*, цитохромы P<sub>450</sub> 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6 терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют. Роль метаболитов в терапевтическом эффекте монтелукаста является минимальной.

#### *Выведение*

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После перорального применения радиоактивно меченого монтелукаста, 86 % радиоактивности выводится с калом и <0.2 % - с мочой в течение 5 дней. Монтелукаст и его метаболиты выводятся практически полностью с желчью, на что указывают оценки биодоступности монтелукаста при пероральном применении.

#### *Особые группы пациентов*

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста или для пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести. Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Данные о фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (оценка по шкале Чайлда-Пью >9) отсутствуют. При приеме монтелукаста в высоких дозах (превышавших терапевтические для взрослых в 20-60 раз) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. При ежедневном приеме терапевтической дозы 10 мг этот эффект не отмечался.

### **Показания к применению**

Монтулар® назначается в качестве дополнительной терапии пациентам с персистирующей бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, которая не контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов, а также больным, у которых применение бета-агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы. У пациентов с астмой, которым показан Монтулар®, препарат также облегчает симптомы сезонного аллергического ринита. Монтулар®, также показан для профилактики астмы, при которой доминирующим компонентом является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

## Способ применения и дозы

### Дозировка

Взрослым и подросткам в возрасте 15 лет и старше, страдающим астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом, одна таблетка по 10 мг, ежедневно вечером.

### Общие рекомендации

Терапевтический эффект препарата Монтулар® на показатели контроля симптомов бронхиальной астмы, проявляется в течение одного дня. Монтулар® можно принимать вместе с пищей или отдельно. Пациентам рекомендуется продолжать принимать Монтулар®, как в период достижения контроля за симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды ее обострения. Монтулар® не следует принимать совместно с другими препаратами, содержащими то же самое активное вещество - монтелукаст. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени отсутствуют. Доза препарата одинакова для пациентов женского и мужского пола.

### Терапия препаратом Монтулар® в комплексе с другими противоастматическими препаратами

Монтулар® можно включать в существующие режимы лечения.

### Ингаляционные кортикостероиды

Монтулар® можно включать в существующие режимы лечения в качестве дополнительной терапии пациентам, у которых применение ингаляционных кортикостероидов и бета-агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы. Монтулар® не должен заменять ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Особые указания»).

### Дети

Монтелукаст не рекомендуется детям младше 15 лет, по причине высокого содержания действующего вещества. Для детей имеются другие лекарственные формы с соответствующим содержанием действующего вещества.

### Способ применения

Перорально.

## Побочные действия

О следующих, побочных реакциях, связанных с приемом лекарственного средства, в клинических исследованиях у пациентов с астмой, получавших монтелукаст, обычно сообщалось с наибольшей частотой (от  $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), по сравнению с пациентами, получавших плацебо:

Класс системы органов	Взрослые пациенты 15 лет и старше (два 12-недельных исследования; n = 795)	Дети от 6 до 14 лет (одно 8-недельное исследование; n = 201); (два 56-недельных исследования; n = 615)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	

При длительном лечении до 2 лет для взрослых, и до 12 месяцев для детей в возрасте от 6 до 14 лет, в клинических испытаниях с ограниченным числом пациентов профиль безопасности не изменился.

Побочные эффекты перечислены в таблице ниже с классами систем органов и специфическими для них побочными эффектами. Категории частоты были оценены на основе соответствующих клинических испытаний.

Класс системы органов	Побочные реакции	Категория частоты*
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей <sup>†</sup>	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	повышенный риск кровотечений	Редко
	тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, включая анафилактические	Не часто
	эозинофильная инфильтрация печени	Очень редко
Психические расстройства	нарушение сна, включая ночные кошмары; бессонница; сомнамбулизм; тревожность; агитация, включая агрессивное поведение или враждебность; депрессия; психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор <sup>§</sup> )	Не часто
	расстройство внимания, нарушение памяти, тик	Редко
	галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и суицидальное поведение (суицидальное мышление), обсессивно-компульсивные симптомы, дисфрения	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судорожные приступы	Не часто
Нарушения со стороны сердца	сердцебиение	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	эпистаксис	Не часто
	синдром Черджа-Стросса (СЧС) (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко
	лёгочная эозинофилия	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея <sup>‡</sup> , тошнота <sup>‡</sup> , рвота <sup>‡</sup>	Часто
	сухость во рту, диспепсия	Не часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)	Часто
	гепатит (включая холестатический, гепатоцеллюлярный и другие смешанные типы повреждений печени)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	сыпь <sup>‡</sup>	Часто
	кровоподтёки, крапивница, зуд	Не часто
	ангиоотек	Редко

	узловатая эритема, полиморфная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия; миалгия, мышечные подёргивания	Не часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	энурез у детей	Не часто
Общие расстройства и реакции в месте введения	пирексия <sup>†</sup>	Часто
	астения/утомляемость, недомогание, отёк	Нечасто
<p>*Категория частоты. Определяется для каждой побочной реакции по частоте, указанной в базе данных клинических исследований: очень часто (<math>\geq 1/10</math>), часто (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>), нечасто (<math>\geq 1/1,000</math> до <math>&lt; 1/100</math>), редко (<math>\geq 1/10,000</math> до <math>&lt; 1/1,000</math>), очень редко (<math>&lt; 1/10,000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Эти побочные реакции, отмеченные как «Очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также отмечались как «Очень часто» и у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.</p> <p><sup>‡</sup> Эти побочные реакции, отмеченные как «Часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также отмечались как «Часто» и у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.</p> <p><sup>§</sup> Категория частоты: редко</p>		

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, используемым в составе.

### Лекарственные взаимодействия

Монтелукаст можно применять с другими препаратами, которые обычно используются для профилактики и длительного лечения астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендованная терапевтическая доза монтелукаста не оказывала клинически существенного влияния на фармакокинетику таких лекарственных средств, как теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) монтелукаста снижалась приблизительно на 40 % у пациентов, которые одновременно применяли фенобарбитал. Поскольку монтелукаст метаболизируется посредством CYP 3A4, 2C8 и 2C9, следует с осторожностью назначать монтелукаст, особенно детям, одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP 2C8. Однако, данные клинического исследования лекарственных взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представитель препаратов, метаболизирующихся преимущественно посредством CYP 2C8), продемонстрировали, что монтелукаст не ингибирует CYP 2C8 *in vivo*. Поэтому не ожидается, что монтелукаст будет значительно влиять на метаболизм препаратов, метаболизирующихся посредством этого фермента (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом для CYP 2C8 и, в меньшей степени, 2C9 и 3A4. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия с участием монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP 2C8, так и 2C9), гемфиброзил увеличивал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При совместном

применении с гемфиброзилом или другими сильнодействующими ингибиторами СYP 2C8, не требуется плановой корректировки дозировки монтелукаста, но врач должен знать о возможности повышения риска побочных реакций.

На основании данных *in vitro*, клинически важных лекарственных взаимодействий с менее сильными ингибиторами СYP 2C8 (например, триметоприм) не ожидается. Совместное применение монтелукаста с итраконазолом, сильным ингибитором СYP 3A4, не привело к значительному увеличению системной экспозиции монтелукаста.

### **Особые указания**

Пациентам рекомендуется не применять монтелукаст для лечения острых приступов астмы и для этой цели всегда иметь при себе обычные соответствующие неотложные препараты. В случаях острого приступа, следует использовать ингаляционный  $\beta$ -агонист короткого действия. Пациентам следует как можно скорее обратиться за консультацией к врачу, если им требуется чаще, чем обычно, использовать ингаляций  $\beta$ -агонистов короткого действия. Применение ингаляционных или пероральных кортикостероидов не следует резко заменять монтелукастом.

Нет данных, свидетельствующих о том, что дозы пероральных кортикостероидов могут быть уменьшены при одновременном назначении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих терапию противоастматическими препаратами, включая монтелукаст, может наблюдаться системная эозинофилия, иногда с клиническими признаками васкулита, соответствующего синдрому Черджа-Стросса, состояния, которое обычно купируется системным применением кортикостероидов. Эти случаи, иногда связаны с уменьшением дозы или отменой терапии пероральными кортикостероидами. Лечащие врачи должны быть внимательны к признакам эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшению легочных симптомов, сердечным осложнениям и/или нейропатии у своих пациентов, несмотря на то, что причинно-следственная связь с антагонизмом лейкотриеновых рецепторов не установлена. Схемы лечения пациентов, у которых появляются эти симптомы, должны быть пересмотрены.

Лечение монтелукастом не отменяет необходимости у пациентов с «аспириновой астмой» избегать приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

У взрослых, подростков и детей, принимающих монтелукаст, были зарегистрированы психоневрологические явления (см. раздел «Побочные действия»). Пациентам и врачам следует быть внимательным к психоневрологическим явлениям. Пациентам и/или лицам, осуществляющим уход за ними, необходимо рекомендовать уведомлять своего врача, в случае возникновения таких явлений. При появлении таких явлений, врачам следует тщательно оценить соотношение риска и пользы в случае продолжении лечения монтелукастом.

### ***Применение при беременности и в период лактации***

#### ***Беременность***

Исследования на животных не выявили вредного воздействия на беременность, развитие эмбриона или плода. Ограниченные сведения из доступных баз данных по беременности не предполагают причинно-следственной связи между монтелукастом и пороками развития (дефектами конечностей), о которых изредка сообщается из мирового постмаркетингового опыта.

Монтулар<sup>®</sup> можно применять при беременности только в случае крайней необходимости.

#### ***Лактация***

Исследования на крысах показали, что монтелукаст проникает в молоко. Не известно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко женщин. Монтулар<sup>®</sup> можно применять в период лактации только в случае крайней необходимости.

### ***Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами***

Монтулар<sup>®</sup> не оказывает, или оказывает незначительное, влияние на способность пациентов к управлению автомобилем или другими механизмами. Однако, в очень редких

случаях, у пациентов отмечалась сонливость и головокружение.

### **Передозировка**

В исследованиях хронической астмы, монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сут взрослым пациентам на протяжении 22 недель, а в кратковременных исследованиях - до 900 мг/сут на протяжении приблизительно 1 недели, клинически значимые побочные реакции не развивались. В постмаркетинговом опыте и клинических исследованиях с монтелукастом поступали сообщения об острой передозировке. Они включают сообщения для взрослых и детей с дозой до 1000 мг (приблизительно 61 мг / кг у 42-месячного ребенка). Наблюдаемые клинические и лабораторные данные соответствовали профилю безопасности у взрослых и детей. В большинстве отчетов о передозировках не было побочных эффектов.

#### *Симптомы*

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты соответствовали профилю безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

#### *Лечение*

Конкретной информации по лечению передозировки монтелукастом нет. Неизвестно, может ли монтелукаст выводиться путем перитонеального диализа или гемодиализа.

### **Форма выпуска**

По 10 таблеток в Alu-Alu блистере. По 1 или 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Производитель**

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

### **Адрес производства**

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия.

### **Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100022, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.

Тел.: +998 (78) 150 97 97; +998 (93) 388 87 82;

Факс: +998 (78) 1509787

E-mail: [pv@kusum.uz](mailto:pv@kusum.uz)

Web-сайт: [kusum.uz](http://kusum.uz)