

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

МОНТЕЛ (MONTEL)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст, у вигляді натрієвої солі

1 таблетка містить монтелукасту натрієвої солі 5,2 мг, що відповідає монтелукасту 5,0 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, натрію кроскармелоза, аспартам (Е 951), ароматизатор вишневий, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма.

Таблетки жувальні.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дітям віком від 6 до 14 років:

- додаткове лікування персистоючої бронхіальної астми легкого та помірного ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів бронхіальної астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності;
- як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистоючою бронхіальною астмою легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів;
- профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу.

Протипоказання.

Гіперчутливість до монтелукасту або до інших компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Застосовують внутрішньо дітям віком від 6 до 14 років по 1 жувальній таблетці 1 раз на добу, ввечері, за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Індивідуальний підбір дози для даної вікової категорії не потрібний.

Дорослим і дітям віком від 15 років застосовують таблетки монтелукасту по 10 мг.

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 наміри 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, ураження печінки змішаного генезу).

Шкіра та підшкірні тканини: ангіоневротичний набряк, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема.

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

Загальні розлади: астенія/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.

Передозування.

Симптоми. Повідомлялося про гостре передозування монтелукасту. Ці випадки стосувались 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 повідомлень про випадки 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. Антидот відсутній. Не відомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою 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 препарату Монтел вагітним необхідно враховувати співвідношення користь/ризик.

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

Діти.

Застосовують дітям віком від 6 до 14 років. Дітям віком від 15 років застосовують таблетки монтелукасту по 10 мг.

Особливості застосування.

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

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдами. Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що також містять монтелукаст.

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

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 (гранулематозний алергічний ангіїт), лікування якого проводиться системними кортикостероїдними препаратами. Такі випадки зазвичай, але не завжди, були пов'язані зі зменшенням дози або відміною кортикостероїдних препаратів. Зв'язок антагоністів лейкотрієнових рецепторів з розвитком синдрому Чарг-Страуса неможливо ані спростувати, ані підтвердити, тому лікарів необхідно попередити про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітних висипань, 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.

Жувальні таблетки Монтел містять аспартам, який є джерелом фенілаланіну. Пацієнтам, хворим на фенілкетонурію, необхідно враховувати, що кожна таблетка 5 мг містить фенілаланін у кількості, еквівалентній дозі фенілаланіну 0,842 мг.

Загальні рекомендації щодо застосування препарату.

Терапевтична дія препарату щодо контролю астматичних симптомів триває протягом дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати прийом препарату, навіть коли бронхіальна астма є контрольованою, а також під час загострень астми.

Коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю, печінковою недостатністю легкого чи помірного ступеня не потребується. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (понад 9 балів за шкалою Чайлд-Пью) немає, тому рекомендації щодо коригування дози відсутні.

Дозування препарату є однаковим для пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

Альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами у низьких дозах при персистуючій астмі легкого ступеня.

Монтелукаст не рекомендується як монотерапія хворим із персистуючою бронхіальною астмою середнього ступеня. Рішення про застосування монтелукасту як альтернативи низьким дозам інгаляційних кортикостероїдних препаратів для дітей з персистуючою астмою легкого ступеня може бути прийняте лише для пацієнтів без тяжких астматичних нападів у недавньому анамнезі, що потребували прийому кортикостероїдів, а також для пацієнтів, які продемонстрували, що не здатні застосовувати інгаляційні кортикостероїди.

Якщо протягом 1 місяця терапії монтелукастом неможливо досягти задовільного контролю астми, слід оцінити необхідність додаткової або іншої протизапальної терапії, що базується на поетапній схемі лікування бронхіальної астми. Пацієнти повинні періодично обстежуватися для оцінки контролю астми.

Профілактичне застосування перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу.

Бронхоспазм, спричинений фізичними навантаженнями, може бути основною ознакою персистуючої астми, що потребує лікування. Стан пацієнта слід оцінювати на 2-4 тижні після початку лікування монтелукастом. Якщо не спостерігається задовільного результату лікування, слід прийняти рішення про додаткове чи інше лікування.

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

Лікування монтелукастом може застосовуватися як додаткова терапія до лікування інгаляційними кортикостероїдами; не можна різко замінити інгаляційні кортикостероїди монтелукастом.

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

Слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування монтелукастом в окремих пацієнтів можуть спостерігатися запаморочення, сонливість.

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 *фенітоїном, фенобарбіталом, рифампіцином.*

У дослідженнях *in vitro* було показано, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP2C8. Дослідження з вивчення взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і 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 паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цистеїніллейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і викликають таку реакцію, як бронхоспазм, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT₁-рецепторами. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію у пацієнтів з астмою, спричинену вдиханням LTD₄. Навіть низька доза 5 мг спричиняє значну блокаду стимульованої LTD₄ 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 (аналь мокротиння) та покращує клінічний контроль астми.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується. Після вживання натщесерце препарату у формі жувальних таблеток у дозі 5 мг C_{max} досягається через 2 години. Середня пероральна біодоступність становила 73 % і зменшувалася до 63 % при прийманні з їжею.

Розподіл

Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми крові. Обсяг 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 дослідженнях 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. У терапевтичних концентраціях монтелукаст не пригнічує ці цитохроми. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення

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

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 жовчю, 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.

Фармакокінетичні дослідження показали, що профілі концентрації жувальних таблеток 5 мг у дітей у віці від 6 до 14 років аналогічні профілю концентрації вкритих оболонкою таблеток 10 мг у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору. Поверхня таблеток містить відбиток M9UT» та «5» з одного боку.

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 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: монтелукаст, в виде натриевой соли;

1 таблетка содержит монтелукаста натриевой соли 5,2 мг, что соответствует монтелукасту 5,0 мг;

вспомогательные вещества: маннит (E 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза, аспартам (E 951), ароматизатор вишневым, магния стеарат, железа оксид красный (E 172).

Лекарственная форма. Таблетки жевательные.

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

Клинические характеристики.

Показания.

Детям в возрасте от 6 до 14 лет:

- дополнительное лечение персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести, что недостаточно контролируется ингаляционными кортикостероидными препаратами, а также при недостаточном клиническом контроле симптомов бронхиальной астмы с помощью β-агонистов краткосрочного действия, применяемых по необходимости;

- как альтернатива лечению ингаляционными кортикостероидами, применяемыми в низких дозах у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени, в анамнезе которых в последнее время не было тяжелых приступов астмы, потребовавших перорального приема кортикостероидов, а также для тех пациентов, у которых выявлена непереносимость ингаляционных кортикостероидных препаратов;
- профилактически перед физическими нагрузками для предотвращения астматического приступа.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к монтелукасту или к другим компонентам препарата

Способ применения и дозы.

Препарат следует применять детям под присмотром взрослых.

Применяют внутрь детям в возрасте от 6 до 14 лет по 1 жевательной таблетке 1 раз в сутки, вечером, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Индивидуальный подбор дозы для данной возрастной категории не требуется.

Взрослым и детям в возрасте от 15 лет применяют таблетки монтелукаста по 10 мг.

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: боль 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.

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 месяца). Клинические и лабораторные показатели были в пределах профиля безопасности у взрослых и детей.

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

Лечение. Лечение симптоматическое. Антидот отсутствует. Неизвестно, выводится ли монтелукаст с помощью 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, выводится ли монтелукаст в грудное молоко. При назначении его женщинам в период кормления грудью необходимо учесть соотношение польза/риск.

Дети.

Применяют детям в возрасте от 6 до 14 лет. Детям в возрасте от 15 лет применяют таблетки монтелукаста по 10 мг.

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 β -агонисты короткого действия. Пациентам необходимо как можно быстрее проконсультироваться с врачом в случае, если им нужно большее, чем обычно, количество ингаляций β -агонистов короткого действия.

Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными кортикостероидами. Не следует принимать препарат вместе с лекарственными средствами, также содержащими монтелукаст.

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

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 врачам необходимо предупредить о 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 бронхальной астмой применять аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты.

Жевательные таблетки Монтел содержат аспартам, который является источником фенилаланина.

Пациентам, больным фенилкетонурией, необходимо учитывать, что каждая таблетка 5 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном дозе фенилаланина 0,842 мг.

Общие рекомендации по применению препарата.

Терапевтическое действие препарата по контролю астматических симптомов длится в течение дня.

Пациентам следует рекомендовать продолжать прием препарата, даже если бронхиальная астма является контролируемой, а также во время обострений астмы.

Корректировка дозы пациентам с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет, поэтому рекомендации по корректировке дозы отсутствуют.

Дозировка препарата является одинаковой для пациентов мужского и женского пола.

Альтернатива лечению ингаляционными кортикостероидами в низких дозах при персистирующей астме легкой степени.

Монтелукаст не рекомендуется в качестве монотерапии больным с персистирующей бронхиальной астмой средней степени. Решение о применении монтелукаста в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных кортикостероидных препаратов для детей с персистирующей астмой легкой степени может быть принято только для пациентов без тяжелых астматических приступов в недавнем анамнезе, потребовавших приема кортикостероидов, а также для пациентов, которые продемонстрировали, что не

способны применять ингаляционные кортикостероиды.

Если в течение 1 месяца терапии монтелукастом невозможно достичь удовлетворительного контроля астмы, следует оценить необходимость дополнительной или другой противовоспалительной терапии, базирующейся на поэтапной схеме лечения бронхиальной астмы. Пациенты должны периодически обследоваться для оценки контроля астмы.

Профилактическое применение перед физическими нагрузками для предотвращения астматического приступа.

Бронхоспазм, вызванный физическими нагрузками, может быть основным признаком персистирующей астмы, требующей лечения. Состояние пациента следует оценивать на 2-4 неделе после начала лечения монтелукастом. Если не наблюдается удовлетворительного результата лечения, следует принять решение о дополнительном или ином лечении.

Лечение монтелукастом и связь с другими способами лечения астмы.

Лечение монтелукастом может применяться как дополнительная терапия к лечению ингаляционными кортикостероидами; нельзя резко заменять ингаляционные кортикостероиды монтелукастом.

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

Следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами, учитывая, что во время лечения монтелукастом у отдельных пациентов может наблюдаться головокружение, сонливость.

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 СYP 3A4, необходимо быть осторожным, особенно в отношении детей, если монтелукаст назначают одновременно с *индукторами СYP 3A4*, например *фенитоином, фенобарбиталом, рифампицином*. В исследованиях *in vitro* было показано, что монтелукаст является мощным ингибитором СYP 2C8. Исследования по изучению взаимодействия лекарственных средств, включающих монтелукаст и *розиглитазон* (препарат, метаболизирующийся с помощью СYP 2C8), показали, что монтелукаст не является ингибитором СYP 2C8 *in vivo*. Таким образом, монтелукаст не влияет в значительной мере на метаболизм препаратов, метаболизирующихся с помощью СYP 2C8 (например *наклитаксела, розиглитазона и репаглинида*).

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Цистеиниллейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными эйкозаноидами воспаления, которые выделяются различными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека, и вызывают такую реакцию, как бронхоспазм, выделение мокроты, проницаемость сосудов и увеличение количества эозинофилов. Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим сродством связывается с CysLT₁-рецепторами. Монтелукаст вызывает значительное блокирование цистеиниллейкотриеновых рецепторов дыхательных путей, что было подтверждено его способностью ингибировать бронхоконстрикцию у пациентов с астмой, вызванную вдыханием LTD₄. Даже низкая доза 5 мг вызывает значительную блокаду стимулированной LTD₄ 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. После употребления натошак препарата в форме жевательных таблеток в дозе 5 мг C_{max} достигается через 2 часа. Средняя пероральная биодоступность составляла 73 % и уменьшалась до 63 % при приеме с пищей.

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 P₄₅₀ 3A4, 2A6 и 2C9 участвуют в метаболизме монтелукаста, в терапевтических концентрациях монтелукаст не подавляет эти цитохромы. 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 чем 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 (что 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.

Фармакокинетические исследования показали, что профили концентрации жевательных таблеток 5 мг у детей в возрасте от 6 до 14 лет аналогичные профилю концентрации покрытых оболочкой таблеток 10 мг у взрослых.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, розового цвета. Поверхность таблеток содержит оттиск «M9UT» и «5» 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.