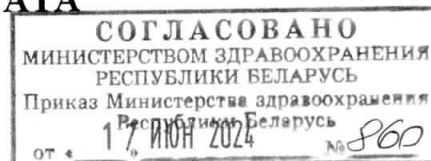


2634Б-2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные.

Монтелукаст-АМ, 5 мг, таблетки жевательные.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: монтелукаст (в виде монтелукаста натрия).

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные

Одна таблетка содержит 4 мг монтелукаста.

Монтелукаст-АМ, 5 мг, таблетки жевательные

Одна таблетка содержит 5 мг монтелукаста.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (Е951).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки жевательные.

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные

Круглые, двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с запахом вишни, допускаются вкрапления более темного цвета.

Монтелукаст-АМ, 5 мг, таблетки жевательные

Круглые, двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с запахом вишни, допускаются вкрапления более темного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Монтелукаст-АМ показан для лечения астмы (как дополнительная терапия) у пациентов с персистирующей астмой от легкой до умеренной степени тяжести, которая недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов, а также у которых применение β -агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы.

Монтелукаст-АМ также может быть терапией выбора вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов с персистирующей астмой легкой степени тяжести, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, а также у

пациентов, которые не способны использовать ингаляционные кортикостероиды (см. раздел 4.2).

Монтелукаст-АМ также показан для профилактики астмы, при которой доминирующим компонентом является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные показаны для применения у детей в возрасте от 2 до 5 лет.

Монтелукаст-АМ, 5 мг, таблетки жевательные показаны для применения у детей в возрасте от 6 до 14 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Этот препарат ребенок должен принимать только под наблюдением взрослых.

– доза для детей в возрасте от 2 до 5 лет составляет 1 жевательную таблетку (4 мг) один раз в сутки, вечером. Монтелукаст-АМ следует принимать за 1 час до приема пищи или через 2 часа после еды. Нет необходимости в коррекции дозы в данной возрастной группе.

– доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляет 1 жевательную таблетку (5 мг) один раз в сутки, вечером. Монтелукаст-АМ следует принимать за 1 час до приема пищи или через 2 часа после еды. Нет необходимости в коррекции дозы в данной возрастной группе.

Данный лекарственный препарат не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 2 лет.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие монтелукаста на показатели контроля бронхиальной астмы развивается в течение одного дня. Пациентам следует рекомендовать продолжать принимать препарат даже в период контроля бронхиальной астмы, а также в периоды обострения бронхиальной астмы.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек или с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени. Режим дозирования не зависит от пола пациентов.

Монтелукаст-АМ как терапия выбора вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой степени тяжести

Монтелукаст-АМ не рекомендован как монотерапия для пациентов с персистирующей астмой легкой степени тяжести. Применение монтелукаста как альтернативной терапии низкодозовым ингаляционным кортикостероидам у детей с персистирующей астмой легкой степени тяжести следует рассматривать только

2634 Б-2023

для пациентов, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, и которые не способны использовать ингаляционные кортикостероиды (см. раздел 4.1). Персистирующая астма легкой степени тяжести определена как возникновение симптомов астмы чаще, чем 1 раз в неделю, но реже, чем 1 раз в день, возникновение ночных симптомов чаще, чем 2 раза в месяц, но реже, чем 1 раз в неделю, нормальная функция легких в периодах между эпизодами. Если к контрольному посещению не удалось достичь достаточного контроля астмы (обычно на протяжении 1 месяца), следует рассмотреть необходимость в дополнительной или другой противовоспалительной терапии, основываясь на последовательной системе лечения астмы. Следует периодически оценивать состояние пациентов относительно контроля астмы.

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные как профилактика астмы у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет, у которых основным компонентом астмы является бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой

У пациентов в возрасте от 2 до 5 лет бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может быть основным проявлением персистирующей астмы, при которой требуется применение ингаляционных кортикостероидов. Состояние пациентов следует оценить через 2-4 недели лечения монтелукастом. Если достаточного ответа не достигнуто, следует рассмотреть вопрос о дополнительной или другой терапии.

Лечение монтелукастом в зависимости от других методов лечения астмы

Если Монтелукаст-АМ применяют как дополнительную терапию при лечении ингаляционными кортикостероидами, монтелукастом не следует резко заменять ингаляционные кортикостероиды (см. раздел 4.4).

Дети

Монтелукаст-АМ, 4 мг, таблетки жевательные не применяются у детей в возрасте до 2-х лет. Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 2-х лет не установлены.

Монтелукаст-АМ, 5 мг, таблетки жевательные не применяются у детей в возрасте до 6 лет. Безопасность и эффективность таблеток у детей в возрасте до 6 лет не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Следует разжевывать перед проглатыванием.

В случае пропуска очередного приема препарата пациент должен принять следующую дозу препарата в обычное время. Пациент не должен принимать две дозы подряд.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты должны знать, что монтелукаст для перорального применения никогда не используют для лечения острых приступов астмы, а также что они должны всегда иметь при себе соответствующий препарат экстренной помощи. При остром приступе следует использовать ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться с лечащим врачом, если они нуждаются в большем количестве β -агониста короткого действия, чем обычно.

Монтелукаст не должен резко заменять ингаляционные или пероральные кортикостероиды. Нет данных, подтверждающих, что доза пероральных кортикостероидов может быть снижена при одновременном применении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих лечение антиастматическими препаратами, включая монтелукаст, может возникать системная эозинофилия, иногда с клиническими проявлениями васкулита, характерного для синдрома Черджа-Стросса (состояние, при котором часто проводится лечение системными кортикостероидами). Эти случаи часто, но не всегда, были связаны со снижением дозы или отменой перорального кортикостероида. Хотя причинная связь с применением антагонистов лейкотриеновых рецепторов не установлена, врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулярной сыпи, ухудшения легочных симптомов, кардиологических осложнений и/или нейропатии. Пациентов, у которых возникли эти симптомы, следует повторно обследовать и пересмотреть их схему лечения.

У пациентов с аспирином-чувствительной астмой лечение монтелукастом не отменяет необходимости избегать применения аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств.

Были получены сообщения о развитии нейropsychиатрических нежелательных реакций при применении монтелукаста у взрослых, подростков и детей (см. раздел 4.8).

Необходимо быть внимательными к проявлению психоневрологических реакций. Пациентов и/или родителей/опекунов, обеспечивающих уход, следует

проинформировать о необходимости сообщать врачу о появлении таких изменений. В случае развития нейропсихиатрических нежелательных реакций следует тщательно оценить риски и пользу продолжения терапии монтелукастом.

В состав препарата входит аспартам – источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны знать, что каждая жевательная таблетка по 4 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,674 мг фенилаланина в 1 дозе, каждая жевательная таблетка по 5 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,842 мг фенилаланина в 1 дозе.

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 дозе (т.е. практически «не содержит» натрия).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Монтелукаст можно применять с другими препаратами, которые обычно используются для профилактики и длительного лечения астмы. В исследованиях взаимодействий с другими препаратами рекомендованная клиническая 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 фармакокинетической кривой в плазме крови (AUC) монтелукаста снижалась приблизительно на 40 % у пациентов, которые одновременно применяли фенобарбитал. Поскольку монтелукаст метаболизируется посредством CYP3A4, 2C8 и 2C9 следует с осторожностью назначать монтелукаст, особенно детям, одновременно с индукторами CYP3A4, 2C8 и 2C9, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является мощным ингибитором CYP2C8. Однако данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представитель препаратов, метаболизирующихся преимущественно посредством CYP2C8), продемонстрировали, что монтелукаст не ингибирует CYP2C8 *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 CYP2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и гемфиброзила (ингибитор CYP2C8 и 2C9), продемонстрировали, что гемфиброзил усиливает системную экспозицию

монтелукаста в 4,4 раза. При совместном применении гемфиброзила и других потенциальных ингибиторов CYP2C8 не требуется коррекции дозы монтелукаста, но следует принимать во внимание возможность возрастания числа нежелательных реакций.

Исходя из данных *in vitro*, не предполагается возникновение клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP2C8 (например, триметоприм). При одновременном применении монтелукаста с итраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4) не наблюдается значимого усиления системной экспозиции монтелукаста.

4.6. Беременность и лактация

Данный раздел не применим к лекарственному препарату Монтелукаст-АМ в форме жевательных таблеток 4 мг и 5 мг, так как целевая популяция препарата в обеих дозировках – дети от 2 до 5 лет и от 6 до 14 лет соответственно. Данный раздел содержит информацию в целом о действующем веществе монтелукаст.

Беременность

Исследования на животных не демонстрируют вредного воздействия на беременность или эмбриональное/фетальное развитие.

Имеющиеся данные опубликованных проспективных и ретроспективных когортных исследований применения монтелукаста у беременных женщин, оценивающие основные врожденные пороки развития, не установили риск, связанный с применением препарата. Доступные исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и различные группы сравнения.

Монтелукаст можно применять в период беременности, только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

В исследованиях на крысах продемонстрировано, что монтелукаст проникает в молоко (см. раздел 5.3). Неизвестно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко у женщин. Монтелукаст можно применять в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данный раздел не применим к лекарственному препарату Монтелукаст-АМ в форме жевательных таблеток 4 мг и 5 мг, так как целевая популяция препарата в обеих дозировках – дети от 2 до 5 лет и от 6 до 14 лет соответственно. Данный раздел содержит информацию в целом о действующем веществе монтелукаст.

2634 Б-2023

Монтелукаст может вызывать головокружение, сонливость. Это следует учитывать при управлении транспортным средством или работе с потенциально опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

Перечисленные ниже нежелательные реакции выявлены в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении лекарственных препаратов монтелукаста.

Монтелукаст применялся в клинических исследованиях у пациентов с персистирующей астмой:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, изучались приблизительно у 4000 пациентов в возрасте 15 лет и старше;
- жевательные таблетки 5 мг изучались приблизительно у 1750 детей в возрасте от 6 до 14 лет;
- таблетки жевательные 4 мг изучались у 851 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет.

Монтелукаст оценивался в клиническом исследовании у пациентов с интермиттирующей астмой:

- гранулы 4 мг и жевательные таблетки 4 мг, общее количество пациентов: 1038 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет.

По результатам клинических исследований следующие нежелательные реакции отмечались часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) у пациентов, принимавших монтелукаст, и с большей частотой, чем у пациентов, принимавших плацебо.

Системно-органный класс	Взрослые и подростки в возрасте 15 лет и старше (два 12-недельных исследования; n=795)	Дети в возрасте от 6 до 14 лет (8-недельное исследование; n=201; два 56-недельных исследования; n=615)	Дети в возрасте от 2 до 5 лет (12-недельное исследование; n=461; 48-недельное исследование; n=278)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головная боль	—
Желудочно-кишечные нарушения	Абдоминальная боль	—	Абдоминальная боль

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2634Б-2023

Общие нарушения и реакции в месте введения	—	—	Жажда
--	---	---	-------

В клинических исследованиях с участием ограниченного числа пациентов при длительном применении у взрослых (в течение до 2 лет) и у детей в возрасте от 6 до 14 лет (в течение до 12 месяцев) профиль безопасности не изменялся.

Суммарно у 502 детей в возрасте от 2 до 5 лет применяли монтелукаст в течение, по крайней мере, 3 месяцев, у 338 – в течение 6 месяцев и более, у 534 – в течение 12 месяцев и более.

При продлении лечения профиль безопасности у этих пациентов не изменялся.

Нежелательные реакции, выявленные в процессе пострегистрационного применения препаратов монтелукаста

Нежелательные реакции, зарегистрированные в процессе пострегистрационного применения, распределены по классам в соответствии с системно-органный классификацией и по частоте встречаемости.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Повышение склонности к кровотечению
	Очень редко	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию
	Очень редко	Эозинофильная инфильтрация печени
Психические нарушения	Нечасто	Патологические сны, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, возбужденное состояние, ажитация, включая агрессивное поведение или

		враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство и тремор ²)
	Редко	Ухудшение памяти, нарушение внимания, тик
	Очень редко	Галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивные синдромы, нарушение речи (дисфемия)
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, сонливость, парестезии/гипестезия, судороги
Нарушения со стороны сердца	Редко	Сердцебиение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Носовое кровотечение
	Очень редко	Синдром Черджа-Стросса (см. раздел 4.4), легочная эозинофилия
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея ³ , тошнота ³ , рвота ³
	Нечасто	Сухость во рту, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови
	Очень редко	Гепатит (включая холестатический, гепатоцеллюлярный, а также смешанное поражение печени)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь ³
	Нечасто	Кровоподтеки, крапивница, зуд
	Редко	Ангioneвротический отек
	Очень редко	Узловая эритема, мультиформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Энурез у детей
	Часто	Пирексия ³

Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения/утомляемость, недомогание, отек
--	---------	---

1 – эта нежелательная реакция, о которой сообщалось с частотой «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также наблюдалась с частотой «очень часто» у пациентов, получавших в клинических исследованиях плацебо;

2 – частота встречаемости: редко;

3 – эта нежелательная реакция, о которой сообщалось с частотой «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также наблюдалась с частотой «часто» у пациентов, получавших в клинических исследованиях плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

В длительных исследованиях применения при астме монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сутки взрослым пациентам на протяжении 22 недель, а в коротких исследованиях – в дозах до 900 мг/сутки на протяжении около 1 недели, что не сопровождалось клинически выраженными нежелательными реакциями.

Были сообщения об острой передозировке монтелукаста в ходе пострегистрационного применения и в клинических исследованиях. Они включают сообщения о применении взрослыми и детьми дозы 1000 мг (приблизительно 61 мг/кг у ребенка в возрасте 42 месяцев). Клинические и лабораторные показатели соответствовали профилю безопасности у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки нежелательных реакций не возникало.

Симптомы

Наиболее часто возникавшие нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности монтелукаста и включали абдоминальную боль, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Лечение

Нет специальной информации о лечении передозировки монтелукастом.

Лечение в случае острой передозировки симптоматическое.

Неизвестно, выводится ли монтелукаст из организма при проведении перитонеального диализа или гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Код АТХ: R03DC03

Механизм действия

Цистеиниловые лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) являются мощными воспалительными эйкозаноидами, которые высвобождаются из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проагматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами ($CysLT$), которые находятся и оказывают действие в дыхательных путях, включая бронхоспазм, выделение секрета слизистой оболочкой, проницаемость сосудов, привлечение эозинофилов.

Фармакодинамические эффекты

Монтелукаст является активным веществом, которое при пероральном применении связывается с высокой аффинностью и селективностью с $CysLT_1$ -рецепторами. В клинических исследованиях монтелукаст ингибировал бронхоспазм, вызванный ингаляцией LTD_4 , в дозе 5 мг. Бронходилатация наступала в течение 2 часов после перорального приема. Бронхорасширяющий эффект, вызванный β -агонистами, дополнялся эффектом монтелукаста. Лечение монтелукастом ингибирует как раннюю, так и позднюю фазы бронхоспазма вследствие антигенной стимуляции. Монтелукаст, по сравнению с плацебо, снижает уровень эозинофилов в периферической крови у взрослых и детей. В отдельном исследовании лечение монтелукастом приводило к значительному уменьшению количества эозинофилов в дыхательных путях (при определении в мокроте). У взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст улучшал клинический контроль бронхиальной астмы и уменьшал количество эозинофилов в периферической крови по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследовании с участием взрослых пациентов монтелукаст в дозе 10 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ₁ (изменение от исходного на 10,4 % по сравнению с 2,7 %), утренней максимальной объемной скорости выдоха (МОСВ) (изменение от исходного на 24,5 л/мин по сравнению с 3,3 л/мин) и значительное уменьшение общего показателя применения β -агонистов (изменение от исходного: -26,1 % по сравнению с -4,6 %). Облегчение дневных и ночных симптомов астмы, по оценкам пациентов, было значительно лучшим, чем при применении плацебо.

Исследования с участием взрослых пациентов продемонстрировали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (% изменения от исходного показателя для ингаляционного беклометазона в комбинации с монтелукастом по сравнению с беклометазоном, соответственно, для ОФВ₁: 5,43 % по сравнению с 1,04 %; применение β -агонистов: -8,70 % по сравнению с 2,64 %). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мг 2 раза в сутки, спейсерное устройство), монтелукаст продемонстрировал более быстрый начальный ответ, хотя на протяжении 12-недельного исследования беклометазон приводил к более выраженному среднему терапевтическому эффекту (% изменения от исходного для монтелукаста по сравнению с беклометазоном соответственно, для ОФВ₁: 7,49 % по сравнению с 13,3 %; применение β -агониста: -28,28 % по сравнению с -43,89 %). Однако при сравнении с беклометазоном у большего количества пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут подобный клинический ответ (т.е. у 50 % пациентов, получавших лечение беклометазоном, достигнуто улучшение ОФВ₁ приблизительно на 11 % или больше по сравнению с исходным, в то время как у 42 % пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут такой же ответ).

В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 2 до 5 лет монтелукаст в дозе 4 мг 1 раз в сутки улучшал показатели контроля астмы по сравнению с плацебо, независимо от сопутствующей контролирующей терапии (кортикостероиды для ингаляций/распыления или натрия кромогликат для ингаляций/распыления). 60 % пациентов не получали какой-либо контролирующей терапии. Монтелукаст ослаблял дневные симптомы (включая кашель, хрипы, затруднение дыхания и ограничение активности) и ночные симптомы по сравнению с плацебо. Монтелукаст также снижал частоту использования β -агонистов «по необходимости» и неотложного применения кортикостероидов при улучшении течения астмы по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших монтелукаст, было большее количество дней без астмы, чем у получавших плацебо. Терапевтический эффект достигался после приема первой дозы.

2634 Б-2023

В 12-месячном плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 2 до 5 лет с астмой легкой степени тяжести и эпизодическими обострениями монтелукаст в дозе 4 мг 1 раз в сутки значительно ($p \leq 0,001$) уменьшал годовую частоту эпизодов обострения (ЭО) астмы по сравнению с плацебо (1,66 ЭО по сравнению с 2,34 ЭО, соответственно), [ЭО определены как ≥ 3 последовательных дней с дневными симптомами, требующими применения β -агонистов или кортикостероидов (пероральных или ингаляционных), или госпитализация по причине астмы]. Процент снижения годового показателя ЭО составил 31,9 % с 95 % ДИ 16,9; 44,1.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, у которых течение астмы было интермиттирующим, но не персистирующим, лечение монтелукастом продолжалось в течение 12 месяцев по схеме 4 мг 1 раз в сутки или 12-дневными курсами, с началом каждого курса при возникновении эпизода интермиттирующих симптомов. Не наблюдалось выраженного отличия у пациентов, получавших лечение монтелукастом в дозе 4 мг или плацебо, относительно количества эпизодов астмы, переходящих в приступ астмы (что определено как эпизод астмы, требующий использования медицинских ресурсов, таких как внеплановое посещение врача, пункта неотложной помощи или госпитализация, или лечения с применением пероральных, внутривенных или внутримышечных кортикостероидов).

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

В 12-месячном исследовании сравнения эффективности монтелукаста и ингаляционного флутиказона для контроля астмы у детей в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени тяжести монтелукаст был не менее эффективным, чем флутиказон, относительно увеличения в процентном выражении количества дней без применения неотложной терапии для лечения астмы (первичная конечная точка). За 12-месячный период лечения процентный показатель количества дней без применения неотложной терапии увеличился в среднем с 61,6 до 84,0 в группе монтелукаста и с 60,9 до 86,7 в группе флутиказона. В группах отличие среднеквадратического (LS) увеличения в процентном выражении количества дней без применения неотложной терапии было

2634 Б-2023

статистически значимым (-2,8 с 95 % ДИ -4,7; -0,9), но в пределах предварительно установленной клинической (не меньшей) эффективности.

Монтелукаст и флутиказон также улучшали контроль астмы следующих вторичных переменных, которые оценивались на протяжении 12-месячного периода лечения.

ОФВ₁ увеличился с 1,83 до 2,09 л в группе монтелукаста и с 1,85 до 2,14 л в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS относительно увеличения ОФВ₁ составило -0,02 л с 95 % ДИ -0,06; 0,02. Среднее увеличение по сравнению с исходным прогнозируемого ОФВ₁ составило 0,6 % в группе лечения монтелукастом и 2,7 % в группе лечения флутиказоном. Отличие показателя LS относительно изменения по сравнению с исходным % прогнозируемого ОФВ₁ было существенным: -2,2 % с 95 % ДИ -3,6; -0,7.

Процентный показатель количества дней с применением β -агониста снизился с 38,0 до 15,4 в группе монтелукаста и с 38,5 до 12,8 в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS относительно процента дней с применением β -агониста было значимым: 2,7 с 95% ДИ 0,9; 4,5.

Процентный показатель количества пациентов с приступом астмы (приступ астмы определен как период ухудшения течения астмы, требующий лечения пероральными стероидами, незапланированного посещения врача, посещения пункта неотложной помощи или госпитализации) составил 32,2 в группе монтелукаста и 25,6 в группе флутиказона при значимом отношении шансов (95 % ДИ): 1,38 (1,04; 1,84).

В период исследования системные (в основном, пероральные) кортикостероиды применяли 17,8 % пациентов в группе монтелукаста и 10,5 % в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS было значимым: 7,3 % с 95 % ДИ 2,9; 11,7.

Значительное снижение показателя бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), наблюдалось на 12-й неделе исследования у взрослых (максимальное снижение ОФВ₁ 22,33 % для монтелукаста по сравнению с 32,40 % для плацебо; время до восстановления в пределах 5 % от исходного ОФВ₁ составило 44,22 минуты по сравнению с 60,64 минуты). Этот эффект был последовательным на протяжении 12-недельного периода исследования. Снижение БФН также было продемонстрировано в коротком исследовании с участием 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 исходного ОФВ₁ составило 17,76 минут по сравнению с 27,98 минут). Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован к концу интервала дозирования препарата (1 раз в сутки).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У пациентов с чувствительностью к аспирину, получавших одновременно ингаляционные и/или пероральные кортикостероиды, лечение монтелукастом по сравнению с плацебо приводило к значительному улучшению контроля астмы (изменение от исходного показателя ОФВ₁ 8,55 % по сравнению с -1,74 % и изменение от исходного в снижении общего применения β -агониста -27,78 % по сравнению с 2,09 %).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Монтелукаст быстро абсорбируется после перорального приема.

Для таблеток жевательных, по 5 мг, $C_{\max}$ достигалась через 2 часа после приема натощак у взрослых. Биодоступность при пероральном применении в среднем составляла 73 % и снижалась до 63 % при приеме со стандартной пищей.

После приема натощак таблеток жевательных, по 4 мг, детьми в возрасте от 2 до 5 лет $C_{\max}$ достигалась через 2 часа после приема препарата. Среднее значение $C_{\max}$ (66 %) более высокое, а среднее значение $C_{\min}$ более низкое, чем у взрослых после приема таблетки дозой 10 мг.

Распределение

Монтелукаст более чем на 99 % связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет, в среднем, 8-11 литров. Исследования на крысах с применением радиоактивно меченого монтелукаста указывают на минимальное распределение при проникновении через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации радиоактивно меченого вещества через 24 часа после приема дозы были минимальными во всех других тканях.

Биотрансформация

Монтелукаст быстро метаболизируется. В исследованиях при применении терапевтических доз концентрации метаболитов монтелукаста в плазме крови были ниже предела обнаружения при равновесном состоянии у взрослых и детей.

Цитохром P450 2C8 является основным ферментом, участвующим в метаболизме монтелукаста. Кроме того, незначительный вклад могут вносить изоферменты CYP3A4 и 2C9, хотя было показано, что итраконазол, ингибитор изофермента CYP3A4, не вызывает изменений фармакокинетических параметров монтелукаста у здоровых людей, которые получали монтелукаст в дозе 10 мг в сутки. На основании результатов исследований *in vitro* на микросомах печени человека можно сделать вывод, что терапевтическая концентрация монтелукаста в плазме крови не ингибирует цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Вклад метаболитов монтелукаста в его терапевтический эффект минимален.

Элиминация

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет, в среднем, 45 мл/мин. После перорального применения радиоактивно меченого монтелукаста 86 % радиоактивности выводится в течение 5 дней с калом и <0,2 % – с мочой. Это, учитывая биодоступность после перорального приема, указывает на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся практически полностью с желчью.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у лиц пожилого возраста или пациентов с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Исследования с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не ожидается необходимости в коррекции дозы монтелукаста у пациентов с нарушениями функции почек. Нет данных относительно фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (>9 по шкале Чайлд-Пью).

При применении высоких доз монтелукаста (в 20 и 60 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдался при применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг один раз в сутки.

5.3. Доклинические данные

В исследованиях токсичности на животных наблюдались незначительные биохимические изменения в сыворотке крови уровней АЛТ, глюкозы, фосфора и триглицеридов, которые носили временный характер. Выявленные признаки токсичности у животных: повышенная секреция слюны, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, жидкий стул и нарушение ионного баланса. Данные явления возникали при введении дозы, при которой системное воздействие монтелукаста было в 17 раз выше, чем при воздействии терапевтических доз. У обезьян нежелательные эффекты возникали при дозах от 150 мг/кг/сутки (системное воздействие монтелукаста в 232 раза выше, чем при воздействии терапевтических доз). В исследованиях на животных монтелукаст не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию при системном воздействии, которое превышало таковое при приеме терапевтических доз более чем в 24 раза. Небольшое снижение массы тела новорожденных было отмечено в исследовании влияния на фертильность у самок крыс при дозе 200 мг/кг/сутки (системное воздействие монтелукаста в данном исследовании в 69 раз выше, чем при воздействии терапевтических доз). У крыс не было обнаружено никаких отклонений. Было установлено, что монтелукаст проникает через плацентарный барьер, а также выделяется с грудным молоком животных.

Не было зарегистрировано случаев смерти после однократного перорального введения монтелукаста натрия в дозах до 5000 мг/кг мышам и крысам (15 000 мг/м² и 30 000 мг/м² мышам и крысам соответственно). Данная доза являлась максимально исследованной. Эта доза в 25 000 выше, чем рекомендуемая для взрослого человека (массой 50 кг) суточная терапевтическая доза.

Было установлено, что монтелукаст в дозах до 500 мг/кг/сутки (системное воздействие примерно в 200 раз выше, чем у человека) не вызывает фототоксичности у мышей в UVA, UVB и видимом спектрах.

Монтелукаст не обладал мутагенным действием в тестах *in vitro* и *in vivo* и канцерогенным действием у грызунов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая,
гидроксипропилцеллюлоза,
кроскармеллоза натрия,
магния стеарат,
маннит,
аспартам (E951),
железа оксид желтый (E172),
ароматизатор «290338 Вишня» (мальтодекстрин, гуммиарабик (E414), глицерил триацетат (E1518), вкусоароматические вещества).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

Для дозировки 4 мг: 2 года.

Для дозировки 5 мг: 3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке из картона) для защиты от влаги и света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной непрозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед», Республика Беларусь,

223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

23/06/2869

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата подтверждения регистрации: 14.06.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА