ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІЛУКАНТ

(MILUKANTE)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст натрію (montelukast sodium);

1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (Е 951), тальк, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, круглі, двоопуклі таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби. Селективні і перорально активні блокатори лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03D C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цистеїніллейкотрієни (LTC4, LTD4, LTE4) – потужні ейкозаноїди запалення, які вивільняються з різних клітин, включаючи опасисті клітини та еозинофіли. Ці важливі про-астматичні медіатори зв’язуються з цистеїніллейкотриєновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і відповідають за реакцію бронхоспазму, виділення мокротиння, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів. CysLTs корельовані з патофізіологією астми та алергічних ринітів. При алергічних ринітах цистеїніллейкотрієни вивільняються з назального слизу після впливу алергену протягом ранньої або пізньої фази реакції та асоціюються з симптомами алергічного риніту. При інтраназальній пробі з CysLT було продемонстровано збільшення резистентності дихальних носових шляхів та симптомів назальної обструкції.

Монтелукаст – це внутрішньоактивна сполука, що зв’язується з CysLT1 рецепторами з високою

спорідненістю та селективністю. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, спричинену вдиханням LTD4.

Монтелукаст інгібує бронхоконстрикцію завдяки інгальованому LTD4 навіть у дозі до 5 мг. Бронходилатація спостерігається протягом 2 годин після внутрішнього прийому. Ефект бронходилатації, спричинений β-агоністом, додається до ефекту, спричиненого монтелукастом. Лікування монтелукастом інгібувало ранню і пізню фази бронхоконстрикції завдяки впливу антигену. Лікування монтелукастом суттєво знижувало кількість еозинофілів у дихальних шляхах (при вимірюванні у мокротинні). Також монтелукаст знижує кількість еозинофілів у дорослих та дітей віком від 2 до 14 років у периферичній крові та покращує клінічний контроль астми.

У дослідженні з участю дітей віком від 6 до 14 років монтелукаст у дозі 5 мг достовірно покращував респіраторну функцію і знижував частоту застосування β-агоністів за потребою.

У дослідженні порівняння ефективності монтелукасту та інгаляційного флутиказону для контролю астми у дітей віком від 6 до 14 років з персистуючою астмою легкого ступеня, монтелукаст виявляв не меншу ефективність, ніж флутиказон, щодо збільшення кількості днів без застосування швидкодіючих препаратів для невідкладної допомоги.

Достовірне зменшення бронхоспазму, пов’язаного з фізичним навантаженням (БФН), було продемонстровано під час дослідження у дорослих. Цей ефект спостерігався упродовж 12-тижневого періоду дослідження. Зниження БФН також було продемонстровано під час короткого дослідження з участю дітей віком від 6 до 14 років. Ефект в обох дослідженнях був продемонстрований в кінці інтервалу.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Монтелукаст швидко і майже повністю абсорбується після внутрішнього прийому. Після прийому натщесерце жувальних таблеток по 5 мг дітям віком від 5 до 14 років, C_{max} досягається за 2 години після прийому. Біодоступність становила 73 % та знижувалась до

63 % при вживанні стандартної їжі.

Розподіл.

Більше 99 % монтелукасту зв’язується з протеїнами плазми крові. Рівноважний об’єм розподілу монтелукасту у середньому становить 8– 11 л. Дослідження з радіомаркованим монтелукастом визначили мінімальний розподіл через гематоенцефалічний бар’єр. Крім того, концентрації радіомаркованого матеріалу через 24 години після введення були мінімальними у всіх інших тканинах.

Біотрансформація.

Монтелукаст метаболізується майже повністю. У дослідженнях терапевтичних доз, концентрації метаболітів монтелукасту в стаціонарному стані плазми крові дорослих та дітей не можна було визначити. У дослідженнях *in vitro* з використанням мікросом печінки людини

визначено, що цитохроми Р450 3А4, 2А6 і 2С9 залучені до метаболізму монтелукасту. На основі подальших тестів *in vitro* на мікросомах печінки людини, терапевтичні концентрації монтелукасту у плазмі крові не інгібують цитохроми Р450 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19, чи 2D6. Внесок метаболітів у терапевтичний ефект монтелукасту є мінімальним.

Виведення.

Плазмовий кліренс монтелукасту в середньому становить 45 мл/хв у дорослих здорових осіб.

Після внутрішнього прийому приблизно 86 % радіомаркованого монтелукасту виводиться з калом протягом 5 днів, менше 0,2 % виводиться з сечею. Беручи до уваги значення біодоступності та особливості елімінації, можна зробити висновок, що монтелукаст та його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

Фармакокінетика у різних групах пацієнтів.

Для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Оскільки Монтелукаст та його метаболіти майже повністю елімінуються з жовчю, регуляція дози не потрібна для пацієнтів з порушеннями функцій нирок. Даних стосовно характеру фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю немає.

Фармакокінетичні дослідження у дорослих та дітей демонструють, що профілі концентрації таблеток жувальних по 4 мг у дітей у віці 2– 5 років та таблеток жувальних по 5 мг у дітей у віці 6– 14 років аналогічні профілю концентрації для таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 10 мг, призначених дітям від 15 років та дорослим.

При прийомі великих доз монтелукасту (більш терапевтичної в 20– 60 разів) спостерігалося зниження концентрації теофіліну у плазмі крові. При прийомі терапевтичних доз (10 мг один раз на день) цей ефект не спостерігався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дітям віком від 6 до 14 років

· Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β-адренорецепторів короткої дії, що застосовують при необхідності.

· Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, у яких не відзначали протягом останнього часу серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

· Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований

фізичними навантаженнями.

· Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини. Дитячий вік до 6 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Монтелукаст можна застосовувати разом з іншими препаратами для профілактики та хронічного лікування астми. У дослідженнях лікарських взаємодій рекомендована клінічна доза монтелукасту не мала клінічно важливого впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізолон, пероральні контрацептиви (етинілестрадіол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин і варфарин.

Площа під кривою «концентрація– час» (AUC) для монтелукасту знижувалась приблизно на 40 % у осіб, які одночасно приймали фенобарбітал. Монтелукаст метаболізується CYP 3A4, 2C8 та 2C9, тому необхідно дотримуватись заходів обережності, особливо для дітей, якщо його призначати одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 та 2C9 такими як фенітоїн, фенобарбітал і рифампіцин.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що монтелукаст є сильним інгібітором CYP 2C8. Однак дані клінічних досліджень лікарської взаємодії монтелукасту та розиглітазону (маркерний субстрат, що представляє препарати, первинно метаболізовані CYP 2C8) показали, що монтелукаст не інгібує CYP 2C8 *in vivo*. Тому не очікується, що монтелукаст значно змінить метаболізм препаратів, що метаболізуються цим ензимом (наприклад, паклітаксел, розиглітазон і репаглінід).

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8, і меншою мірою – 2C9 і 3A4. У клінічному дослідженні взаємодії препаратів з участю монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітор як CYP 2C8 та 2C9), гемфіброзил збільшив системний вплив монтелукасту в 4,4 раза. Зазвичай корекція дози монтелукасту при одночасному застосуванні з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами CYP 2C8 не потрібна, але у цьому випадку лікарю слід взяти до уваги можливість збільшення побічних реакцій.

На підставі досліджень *in vitro*, не передбачаються клінічно значущі лікарські взаємодії з менш потужними інгібіторами CYP 2C8 (наприклад, триметоприм). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, потужним інгібітором CYP 3A4, не призвело до значного збільшення системного впливу монтелукасту.

Особливості застосування.

Пацієнтів необхідно попередити про те, що не слід застосовувати Мілукант для лікування

гострих нападів астми і потрібно тримати напоготові звичайні препарати першої допомоги для цих випадків. Якщо стався гострий напад, треба використовувати інгаляційні β-агоністи короткої дії. Пацієнти повинні якомога швидше проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо вони потребують більше інгаляцій β-агоністів короткої дії, ніж зазвичай.

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними препаратами. Відсутні дані, які свідчили б, що прийом пероральних кортикостероїдів можна зменшувати при одночасному прийомі монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій у дорослих, підлітків та дітей, які застосовують монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі повинні бути уважними до психоневрологічних реакцій. Пацієнтам та/або їхнім доглядачам слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря про виникнення таких реакцій. Лікарі повинні ретельно оцінювати ризики та переваги продовження застосування лікарського засобу Мілукант, якщо такі реакції виникають.

У рідкісних випадках у пацієнтів, які лікуються протиастматичними препаратами, включаючи монтелукаст, може розвинутись системна еозинофілія, що інколи супроводжується клінічними ознаками васкуліту,– так званий синдром Чарга– Страуса, стан, який лікують системною кортикостероїдною терапією. Ці випадки зазвичай, асоціюються зі зменшенням дози чи відміною терапії пероральними кортикостероїдами. Не виключена імовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть асоціюватися з розвитком синдрому Чарга–Страуса. Тому лікарів необхідно попередити про можливість виникнення еозинофілії, васкулітних висипів, погіршення легеневих симптомів, серцевих ускладнень та/або нейропатії у пацієнтів. Пацієнтам, у яких розвиваються вищезгадані симптоми, необхідно пройти повторне дослідження, а схему їх лікування слід переглянути.

Лікування монтелукастом не змінює необхідності уникати прийому аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів у пацієнтів з аспірин-чутливою астмою.

Мілукант, таблетки жувальні по 5 мг, містить аспартам, джерело фенілаланіну. Це може шкідливо вплинути на хворих на фенілкетонурію. Хворим на фенілкетонурію слід прийняти до уваги, що 1 таблетка жувальна по 5 мг містить фенілаланін у кількості, еквівалентній 0,842 мг/дозу.

В усіх вікових групах пацієнтів, які приймали монтелукаст, були зареєстровані нейропсихіатричні явища, такі як зміни поведінки, депресія та схильність до суїциду (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми можуть бути серйозними і тривати, якщо лікування не припинити. Тому, якщо виникають нервово-психічні симптоми, прийом монтелукасту слід припинити.

Пацієнтам та/або особам, які за ними наглядають, треба бути обережними щодо нейропсихіатричних явищ і повідомити свого лікаря, якщо такі зміни в поведінці відбуваються.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

У дослідженнях на тваринах не було встановлено шкідливого впливу монтелукасту на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Обмежені дані з наявних баз даних вагітних не припускають причинно-наслідкового зв'язку між монтелукастом та вадами розвитку (такими як дефекти кінцівок), про які рідко повідомлялось у постмаркетингових дослідженнях у світі. Більшість цих жінок приймали також і інші препарати від астми. Причинний зв'язок між цими випадками та прийомом монтелукасту не доведений.

За даними з опублікованих та ретроспективних когортних досліджень із застосуванням монтелукасту вагітним жінкам, у яких оцінювали значущі вроджені вади у дітей, не встановлено ризику, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу. Проведені дослідження мають методологічні обмеження, включаючи невеликий розмір вибірки, в деяких випадках ретроспективний збір даних і несумісні групи порівняння.

Призначаючи Мілукант вагітним жінкам, необхідно враховувати співвідношення користі/ризику.

Годування груддю.

Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає у грудне молоко.

Немає даних про проникнення Мілуканту у грудне молоко жінок, які годують груддю, тому необхідно враховувати співвідношення користь/ризик при призначенні препарату Мілукант у період годування груддю.

Фертильність.

У дослідженнях на тваринах монтелукаст не впливав на фертильність або репродуктивну функцію при системному впливі, що перевищував клінічний системний вплив більш ніж у

24 рази.

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

Зазвичай Мілукант не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Але в дуже рідкісних випадках відзначали сонливість або запаморочення у пацієнтів, які приймали лікарський засіб, тому під час прийому препарату слід утримуватися від керування автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід розжувати перед ковтанням.

Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати

1 таблетку жувальну (5 мг) 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально.

Для лікування астми доза для дітей віком від 6 до 14 років становить 1 таблетку жувальну

(5 мг) на добу, ввечері. Мілукант слід приймати за 1 годину до їди або через 2 години після їди. Немає необхідності в корекції дози для цієї вікової групи.

Загальні рекомендації щодо застосування препарату.

Терапевтичний ефект Мілуканту стосовно контролю за астматичними параметрами спостерігається протягом 1 доби. Пацієнтам необхідно порадити продовжувати приймати Мілукант, навіть якщо астма під контролем, так само, як і протягом періодів загострення астми.

Корегувати дози для пацієнтів з нирковою недостатністю, печінковою недостатністю легкого або помірного ступеня не потрібно. Немає даних стосовно корекції дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Дозування для пацієнтів чоловічої та жіночої статі є ідентичним.

Мілукант у якості альтернативного способу лікування по відношенню до низьких доз інгаляційних кортикостероїдів при персистуючій астмі легкого ступеня.

Монтелукаст не рекомендується застосовувати для монотерапії для пацієнтів з помірною стійкою астмою. Використання монтелукасту як альтернативи низькодозованим інгаляційним кортикостероїдам у дітей, хворих на персистуючу астму легкого ступеня, можливо розглядати тільки для тих пацієнтів, які не мали останнім часом серйозних нападів астми, що вимагають перорального застосування кортикостероїдів або тих, які не можуть приймати інгаляційні кортикостероїди. Персистуюча астма легкого ступеня визначається як астма з проявом симптомів частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на добу, нічними симптомами частіше 2 разів на місяць, але рідше 1 разу на тиждень та нормальною функцією легенів між епізодами. Якщо задовільного контролю астми надалі не досягнуто (зазвичай протягом 1 місяця), необхідно оцінити потребу у додаткових чи інших засобах протизапальної терапії на основі поетапної системи терапії астми. Необхідно періодично оцінювати контроль астми у пацієнтів.

Лікування Мілукантом порівняно з іншими способами лікування.

У випадку, коли лікування Мілукантом проводиться як додаткова терапія до лікування інгаляційними кортикостероїдами, не можна різко вводити Мілукант замість інгаляційних кортикостероїдів.

Діти. Мілукант, таблетки жувальні по 5 мг, призначений для застосування дітям віком від

6 до 14 років.

Передозування.

Специфічної інформації щодо лікування передозування монтелукасту немає. У дослідженнях хронічної астми монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом

22 тижнів, а при короткострокових дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно 1 тижня, клінічно значущі побічні реакції були відсутні.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування, включаючи повідомлення прийому препарату дорослим і дітям у дозі, що перевищує 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дітей віком 42 місяці). У більшості повідомлень про випадки передозування ніяких небажаних явищ не спостерігалося. Найчастіше прояви побічних ефектів відповідали профілю безпеки препарату та включали: абдомінальний біль, сонливість, спрагу, головний біль, блювання і психомоторну гіперактивність. Лікування симптоматичне. Невідомо, чи виводиться монтелукаст при перитонеальному діалізі або гемодіалізі.

Побічні реакції.

Загалом Мілукант добре переноситься. При клінічних дослідженнях тривале лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: тенденція до посилення кровоточивості, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки.

З боку психіки: порушення уваги, погіршення пам’яті, порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, роздратованість, гнів, нетерплячість, тривожність, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресії, тремор, дуже рідко – галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (спроба суїциду), дисфемія, обсесивно-компульсивні розлади.

З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носові кровотечі, синдром Чарга– Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання, абдомінальний біль.

З боку гепатобіліарної системи: підвищений рівень трансаміназ сироватки крові (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), гепатити, включаючи холестатичний, гепатоцелюлярний та змішаного зразку, пошкодження печінки.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: енурез у дітей.

З боку шкіри і підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк, гематома, кропив’янка, свербіж, висипання, вузликова еритема, мультиформна еритема.

З боку скелетно-м’язової системи і сполучної тканини: артралгія, міалгія, включаючи судоми м’язів.

Загальні розлади та стан ділянки введення: гарячка, астенія/ підвищена втомлюваність, відчуття дискомфорту, набряки, спрага.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері. По 4 або по 12 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Адамед Фарма», Польща

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб’яніце, Польща.