

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІЛУКАНТ

(MILUKANTE)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст натрію (montelukast sodium);

1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: бежеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби. Селективні та 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 проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими 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 із носової слизової оболонки після впливу алергену протягом ранньої та 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 на антигени. Монтелукаст знижує кількість еозинофілів периферичної крові. Лікування монтелукастом значно знижує кількість еозинофілів у дихальних шляхах (при вимірюванні в мокротинні) та у периферичній крові, при покращанні клінічного контролю астми.

Під час досліджень з участю дорослих монтелукаст у дозі 10 мг продемонстрував значне поліпшення показника ранкового ОФВ₁, ранкової пікової швидкості видиху, достовірне зменшення загального застосування β -агоністів. Поліпшення повідомлених пацієнтом показників денних і нічних симптомів астми було достовірно кращим.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Монтелукаст швидко абсорбується після внутрішнього прийому. У таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 10 мг, прийнятих натщесерце, середнє значення піку концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається через 3 години ($T_{\max}$) після застосування у дорослих у швидких умовах. Середня біодоступність становить 64 % при прийомі стандартної їжі. Середня біодоступність та $C_{\max}$ не залежать від стандартної їжі. Ефективність та безпека даної лікарської форми були продемонстровані клінічними дослідженнями, в яких таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, застосовували незалежно від прийому їжі.

Розподіл.

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

Біотрансформація.

Монтелукаст метаболізується майже повністю. У дослідженнях терапевтичних доз концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові дорослих та дітей не можна було визначити.

У дослідженнях *in vitro* з використанням мікросом печінки людини визначено, що цитохроми P450 3A4, 2A6 і 2C9 залучені до метаболізму монтелукасту. На основі подальших результатів *in vitro* на мікросомах печінки людини продемонстровано, що терапевтичні концентрації монтелукасту у плазмі крові не інгібують цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, 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 перорального прийому 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 груп 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.

При прийомі великих доз монтелукасту (більш терапевтичної в 20– 60 разів) спостерігалось зниження концентрації теофіліну у плазмі крові. При прийомі терапевтичних доз цей ефект не спостерігався.

Клінічні характеристики.

Показання.

- 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. У пацієнтів з астмою, які приймають Мілукант, цей препарат також полегшує симптоми сезонного алергічного риніту.
- Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями.
- Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини лікарського засобу чи будь-якої допоміжної речовини. Дитячий вік до 15 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 фенobarбітал. 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, фенobarбітал 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.

За результатами 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.

Пацієнтам необхідно порадити ніколи не використовувати Мілукант для лікування гострих нападів астми і тримати наготові їхні 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 доглядачам слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря у разі виникнення таких реакцій. Лікарі повинні оцінювати ризики та переваги продовження застосування лікарського засобу Мілукант, якщо такі реакції виникають.

У рідкісних випадках у пацієнтів, що лікуються антиастматичними препаратами, включаючи монтелукаст, може розвинутих системна еозинофілія, що інколи супроводжується клінічними ознаками васкуліту, відповідно до синдрому Чарга– Страуса, стану, який часто лікують системною кортикостероїдною терапією. Ці випадки зазвичай, але не завжди, асоціюються зі зменшенням чи відміною терапії пероральними кортикостероїдами. Не можна виключити чи встановити імовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть асоціюватися з розвитком синдрому Чарга– Страуса. Тому лікарів необхідно попередити про можливість виникнення еозинофілії, васкулітних висипів, погіршення легневих симптомів, серцевих ускладнень та/або нейропатії у пацієнтів. Пацієнтам, у яких розвиваються ці симптоми, необхідно пройти повторне дослідження, а схему їх лікування слід повторно переглянути.

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

Мілукант, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, містять лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактози чи порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід його приймати.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тому практично вільний від натрію.

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 світових дослідженнях. Більшість цих жінок приймали також і інші препарати від астми. Причинний зв'язок між цими випадками та прийманням монтелукасту не доведений.

Наявні дані з опублікованих та ретроспективних когортних досліджень із застосуванням монтелукасту вагітними жінками, які оцінюють значущі вроджені вади у дітей, не встановили ризику пов'язаного із застосуванням лікарського засобу. Наявні дослідження мають методологічні обмеження, включаючи невеликий розмір вибірки, в деяких випадках ретроспективний збір даних, і несумісні групи порівняння.

При призначенні Мілуканту вагітним жінкам необхідно враховувати співвідношення користь/ризик.

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 препарат. Тому під час прийому лікарського засобу слід утримуватися від керування автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Доза для пацієнтів (у віці від 15 років) з астмою або з астмою і супутнім сезонним алергічним ринітом становить 10 мг (1 таблетка) на добу, ввечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально.

Корекція дози для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або помірного ступеня не потребується. Дані щодо корегування дози для пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності відсутні. Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потребується.

Загальні рекомендації

Терапевтичний ефект Мілуканту за параметрами контролю астми спостерігається протягом 1 доби. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам необхідно поради продовжувати приймати препарат, навіть якщо астма під контролем, так само, як і протягом періодів погіршення астми.

Мілукант не слід використовувати одночасно з іншими препаратами, які містять ту саму діючу речовину, монтелукаст.

Корегувати дози для пацієнтів літнього віку не потрібно. Корегувати дози не потрібно також для пацієнтів з нирковою недостатністю, легким та помірним ураженням печінки. Немає даних щодо пацієнтів з ураженнями печінки тяжкого ступеня. Дозування для пацієнтів чоловічої та жіночої статі є ідентичним.

Лікування препаратом Мілукант порівняно з іншими методами лікування астми

Мілукант можна додавати до існуючого курсу лікування пацієнта.

Інгаляційні кортикостероїди

Лікування Мілукантом можна застосовувати, як додаткову терапію для пацієнтів, якщо інгаляційні кортикостероїди разом з необхідними β -агоністами короткої дії не забезпечують необхідного клінічного контролю астми.

Не слід різко замінювати інгаляційні кортикостероїди препаратом Мілукант.

Діти.

Мілукант, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, застосовувати дітям віком від

15 років. Для дітей віком до 15 років застосовувати таблетки жувальні по 4 мг та 5 мг відповідно до віку дитини.

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 спостерігалось. 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, obsесивно-компульсивний розлад.

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 (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 (ALT, AST), гепатити, включаючи холестатичний, гепатоцелюлярний та змішаного зразку, пошкодження печінки.

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.