

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛУКАСТ®

(Lukast®)

### **Склад:**

діюча речовина: монтелукаст;

1 таблетка містить монтелукасту (у формі натрієвої солі) 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; опадри OY-L білий (лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь); жовтий захід FCF (E 110); вода очищена.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світло-помаранчевого кольору, з відбитком «PhI» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Інші системні препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Монтелукаст.

Код АТХ R03D C03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Цистеїніллейкотрієни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) є потужними ейкозаноїдами запалення, що вивільняються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT). Рецептор CysLT 1-го типу (CysLT<sub>1</sub>) знаходиться у дихальних шляхах людини (включаючи гладком'язові клітини дихальних шляхів та макрофаги у дихальних шляхах), а також на інших прозапальних клітинах (включаючи еозинофіли та певні міелоїдні стовбурові клітини). Наявність рецепторів CysLT корелює з патофізіологією астми та алергічного риніту. При астмі опосередковані лейкотрієнами ефекти включають бронхоконстрикцію, секрецію слизу, проникність судин і еозинофілію. При алергічному риніті CysLT виділяється зі слизової оболонки носа після впливу алергену при розвитку реакцій як раннього, так і пізнього типу, і це супроводжується симптомами алергічного риніту. Згідно досліджень, інтраназальне введення CysLT призводило до підвищення резистентності дихальних шляхів **носової**

порожнини та посилення симптомів закладеності носа.

Монтелукаст при пероральному застосуванні є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і спорідненістю зв'язується з CysLT<sub>1</sub>-рецепторами. Згідно з клінічними дослідженнями, монтелукаст пригнічує бронхоспазм після інгаляції LTD<sub>4</sub> у дозі 5 мг. Бронходилатація спостерігалась упродовж 2 годин після перорального застосування, цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічувало як ранню, так і пізню фази бронхоконстрикції, спричиненої антигенною стимуляцією. Монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. У ході окремого дослідження прийом монтелукасту значно зменшував число еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння) і периферичній крові та покращував клінічний контроль астми.

Під час досліджень за участю дорослих монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо продемонстрував значне поліпшення показника ранкового ОФВ<sub>1</sub> (зміна від початкового значення на 10,4 % і 2,7 % відповідно), ранкової пікової швидкості видиху (РПШВ) (зміна від початкового значення на 24,5 л/хв і 3,3 л/хв відповідно) і значне зменшення загального застосування β-агоністів (зміна від початкового значення на -26,1 % і -4,6 % відповідно). Поліпшення повідомлених пацієнтом показників денних і нічних симптомів астми було достовірно кращим, ніж для плацебо.

Дослідження за участю дорослих продемонстрували здатність монтелукасту доповнювати клінічний ефект інгаляційних кортикостероїдів (зміна у % від початкового показника для інгаляційного беклометазону плюс монтелукаст порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ<sub>1</sub>: 5,43 % та 1,04 %; для β-агоністів: -8,70 % та 2,64 %). Порівняно з інгаляційним беклометазоном (200 мкг 2 рази на добу, спейсерний пристрій), монтелукаст продемонстрував більш швидку початкову відповідь, хоча упродовж 12-тижневого дослідження беклометазон призводив до більш вираженого середнього терапевтичного ефекту (зміна від початкового показника для монтелукасту порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ<sub>1</sub>: 7,49 % та 13,3 %; для β-агоніста: -28,28 % та -43,89 %). Проте порівняно з беклометазоном у великій кількості пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнута подібна клінічна відповідь (тобто у 50 % пацієнтів, які отримували лікування беклометазоном, досягнуто поліпшення ОФВ<sub>1</sub> приблизно на 11 % і більше порівняно з початковим значенням, разом з тим у 42 % пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнуто такої ж відповіді).

Для оцінки монтелукасту як засобу для симптоматичного лікування сезонного алергічного риніту у пацієнтів віком від 15 років з астмою та супутнім сезонним алергічним ринітом було проведено клінічне дослідження. У цьому дослідженні було продемонстровано, що монтелукаст в таблетках при прийомі у дозі 10 мг один раз на добу у порівнянні з плацебо демонстрував статистично значуще покращення середньоденного показника симптомів риніту. Середньоденний показник симптомів риніту є середньою величиною, отриманою при оцінці назальних симптомів у денний час (середня закладеність носа, ринорея, чхання, свербіж у носі) та у нічний час (середня закладеність носа при пробудженні, труднощі при засинанні та частота нічних пробуджень). У порівнянні із застосуванням плацебо були отримані значно кращі результати загальної оцінки лікування алергічного риніту пацієнтами та лікарями. Оцінка ефективності такого лікування при астмі не була головною метою цього дослідження.

Достовірне зменшення бронхоспазму, пов'язаного з фізичним навантаженням (БФН), було продемонстровано під час 12-тижневого дослідження у дорослих (максимальне зниження ОФВ<sub>1</sub> 22,33 % для монтелукасту порівняно з 32,40 % для плацебо; час відновлення з точністю до 5 %

від початкового ОФВ<sub>1</sub> 44,22 хв порівняно з 60,64 хв). Цей ефект спостерігався упродовж 12-тижневого періоду дослідження. Ефект в дослідженні був продемонстрований після прийому з частотою 1 раз на добу.

У пацієнтів з чутливістю до аспірину, які отримували супутню терапію інгаляційними і/або пероральними кортикостероїдами, лікування монтелукастом порівняно з плацебо призводило до значного поліпшення контролю астми (зміна від початкового показника ОФВ<sub>1</sub> становить 8,55 % порівняно з -1,74 % і зниження загального застосування β-агоніста від початкового показника -27,78 % порівняно з 2,09 %).

*Фармакокінетика.*

### Абсорбція

Монтелукаст швидко абсорбується після перорального прийому. Після застосування препарату (таблетка 10 мг, вкрита плівковою оболонкою) дорослим натщесерце середня пікова концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається через 3 години. Середня біодоступність при пероральному застосуванні становить 64 %. Прийом звичайної їжі не впливає на біодоступність і на C<sub>max</sub> при пероральному застосуванні. Безпечність та ефективність препарату доведені у клінічних дослідженнях, де таблетки по 10 мг застосовували без урахування часу прийому їжі.

### Розподіл

Більше 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми крові. Обсяг розподілу монтелукасту у стані рівноваги становить від 8 до 11 л. Дослідження у тварин із застосуванням радіоактивно міченого монтелукасту свідчать про мінімальний ступінь проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. Окрім цього, концентрації радіоактивно міченого матеріалу через 24 години після введення були мінімальними в усіх інших тканинах.

### Метаболізм

Монтелукаст активно метаболізується. Під час досліджень із застосуванням терапевтичних доз концентрації метаболітів монтелукасту у плазмі крові дорослих і пацієнтів дитячого віку у стаціонарному стані не визначаються.

Цитохром P450 2C8 є основним ферментом у метаболізмі монтелукасту. Крім того, цитохроми CYP 3A4 і 2C9 відіграють незначну роль у метаболізмі монтелукасту, хоча ітраконазол (інгібітор CYP 3A4) не змінював фармакокінетичні показники монтелукасту у здорових добровольців, які отримували 10 мг монтелукасту на добу. Згідно з результатами досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини, терапевтичні плазмові концентрації монтелукасту не пригнічують цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

### Виведення

Кліренс монтелукасту з плазми крові здорових дорослих добровольців у середньому становить 45 мл/хв. Після перорального прийому міченого ізотопом монтелукасту 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менш ніж 0,2 % - із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному прийомі цей факт вказує на те, що монтелукаст та його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

*Фармакокінетика в різних груп пацієнтів*

Для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. 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. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (більше 9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) немає.

При прийомі великих доз монтелукасту (що в 20 та 60 разів перевищували дозу, рекомендовану для дорослих) спостерігалось зниження концентрації теофіліну у плазмі крові. Цей ефект не спостерігався при прийомі рекомендованої дози 10 мг один раз на добу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою бета-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму.

Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, спричинений фізичним навантаженням.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу.

Дитячий вік до 15 років.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Монтелукаст можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування бронхіальної астми. Рекомендована клінічна доза монтелукасту не має значного клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів як 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 СYP 3A4, 2C8 та 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст приймати одночасно з індукторами СYP 3A4, 2C8 та 2C9, такими як феноїтоїн, фенобарбітал і рифампіцин.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором СYP 2C8. Однак клінічні дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат; препарат, що метаболізується за допомогою СYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором СYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою СYP 2C8 (наприклад,

паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8 і меншою мірою 2C9 та 3A4. У ході клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітору CYP 2C8 і 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту в 4,4 рази. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами CYP 2C8, корекція дози монтелукасту не потрібна, але лікар повинен врахувати підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

За результатами досліджень *in vitro* не очікується виникнення клінічно важливих взаємодій з менш потужними інгібіторами CYP 2C8 (наприклад, з триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з менш потужними інгібіторами CYP 3A4 не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

### **Особливості застосування.**

Пацієнтів необхідно попередити, що Лукаст® не слід застосовувати для зняття гострих нападів астми, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний препарат екстреної допомоги. У випадку гострого нападу слід застосовувати інгаляційні бета-агоністи короткої дії. Пацієнти повинні 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.

Немає даних, що свідчать про те, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшити при супутньому застосуванні монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у дорослих, підлітків та дітей, які приймали монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти та лікарі мають бути попереджені щодо можливості виникнення психоневрологічних явищ. Крім того, пацієнтам та/або їхнім доглядачам необхідно дати вказівки про те, що вони мають повідомляти свого лікаря, якщо такі явища виникнуть. Лікарі повинні ретельно оцінювати ризики та переваги продовження лікування монтелукастом у випадку виникнення психоневрологічних явищ.

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 Чарга-Стросса, лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки іноді були пов'язані зі зменшенням або відміною кортикостероїдних препаратів. Ймовірно антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарга-Стросса. Лікарі повинні пам'ятати про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітних висипань, погіршення легеневої симптоматики, ускладнення з боку серцевої системи та/або нейропатії. Пацієнти, у яких виникли вищезгадані симптоми, мають пройти повторне обстеження, а схему їхнього лікування слід переглянути.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринзалежною астмою застосовувати аспірин чи інші нестероїдні протизапальні препарати.

Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози не слід застосовувати цей

препарат.

Оскільки у препараті як допоміжна речовина міститься барвник Е 110, слід враховувати, що він може спричиняти алергічні реакції.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, йому слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Обмежені дані, що наявні у базах даних щодо вагітності, не свідчать про існування причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням монтелукасту та виникненням мальформацій (таких як дефекти кінцівок), про які зрідка повідомлялося під час постмаркетингового застосування.

Лукаст® можна застосовувати в період вагітності, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

*Годування груддю.*

Дослідження на тваринах показали, що монтелукаст проникає в молоко. Проте невідомо, чи екскретується монтелукаст або його метаболіти у грудне молоко у жінок.

Лукаст® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

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

Лукаст® не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Проте повідомлялося про сонливість або запаморочення.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Доза для пацієнтів (віком від 15 років) з астмою або з астмою і супутнім сезонним алергічним ринітом становить 10 мг (1 таблетка) на добу, увечері.

*Загальні рекомендації.* Терапевтичний вплив лікарського засобу Лукаст® на показники контролю астми настає протягом 1 дня. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати приймати препарат Лукаст®, навіть якщо досягнуто контроль астми, а також у періоди її загострення. Препарат не слід застосовувати одночасно з іншими засобами, які містять у своєму складі ту ж саму діючу речовину – монтелукаст.

Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок або з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості. Немає даних відносно пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Дозування для чоловіків і жінок однакове.

*Лікування препаратом Лукаст® в залежності від іншого лікування астми.*

Лукаст® можна призначати додатково до вже існуючої терапії пацієнта.

*Інгаляційні кортикостероїди.* Лукаст® можна застосовувати як додаткову терапію у випадку, коли інгаляційні кортикостероїди в комбінації з короткодійними бета-агоністами, які застосовуються за необхідністю, не забезпечують адекватного клінічного контролю захворювання.

Препаратом не можна різко замінювати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти.*

У даній лікарській формі застосовувати дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати монтелукаст у вигляді жувальних таблеток.

### ***Передозування.***

У дослідженнях пацієнтів з хронічною астмою монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а в короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно 1 тижня, при цьому клінічно важливі побічні реакції не виникали.

Під час постмаркетингового застосування та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування лікарського засобу Лукаст®. Вони стосувалися прийому препарату дорослими і дітьми у дозі 1000 мг (приблизно 61 мг/кг, дитина віком 42 місяці). Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки для дорослих пацієнтів і дітей. У більшості повідомлень про випадки передозування ніяких небажаних явищ не спостерігалось. Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, що відповідали профілю безпеки препарату Лукаст®, включаючи біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Жодної спеціальної інформації щодо лікування передозувань препарату Лукаст® немає. Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

У ході клінічних досліджень про нижчезазначені побічні реакції у пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, повідомлялось часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), а також з більшою частотою, ніж у пацієнтів, які отримували лікування плацебо:

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* абдомінальний біль.

При пролонгованому лікуванні в клінічних випробуваннях з обмеженою кількістю пацієнтів (до 2 років для дорослих) профіль безпеки не змінювався.

Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговий період:

*Інфекції та інвазії:* дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів\*.

*З боку кровоносної і лімфатичної системи:* рідко – тенденція до посилення кровоточивості, дуже рідко – тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* нечасто – реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія; дуже рідко – еозинофільна інфільтрація печінки.

*З боку психіки:* нечасто – порушення сну, в тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність (ажитація, включаючи агресивну поведінку або ворожість), депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор<sup>§</sup>); рідко – порушення уваги, погіршення пам'яті, тик; дуже рідко – галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні наміри та поведінка (суїцидальність), дисфемія, obsесивно-компульсивні розлади.

*З боку нервової системи:* нечасто – запаморочення, сонливість, парестезія/гіпестезія, судоми.

*З боку серця:* рідко – пальпітація.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:* нечасто – носова кровотеча; дуже рідко – синдром Чарга-Стросса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея\*\*, нудота\*\*, блювання\*\*; нечасто – сухість у роті, диспепсія.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові (аланінтрансамінази, аспартаттрансамінази); дуже рідко – гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки).

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* нечасто – енурез у дітей.

*З боку шкіри і підшкірних тканин:* часто – висип\*\*; нечасто – гематома, кропив'янка, свербіж; рідко – ангіоневротичний набряк; дуже рідко – вузликова еритема, мультиформна еритема.

*З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* нечасто – артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми.

*Загальні розлади:* часто – пірексія\*\*; нечасто – астенія/втома, недомагання, набряк.

Категорії частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).

\* Побічна реакція спостерігалася з частотою «дуже часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.



\*\* Побічна реакція спостерігалася з частотою «часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.

§ Категорія частоти: рідко.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Фарма Інтернешенал Компані.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Аль Кастал ерія, Ерпорт роуд, А.С. 334 Джубайха 11941, Амман - Йорданія.

**Заявник.**

Фарма Інтернешенал Компані.

**Місцезнаходження заявника.**

А.С. 334 Аль-Джубайха 11941 Амман, Йорданія.