

## **Состав**

*действующее вещество:* монтелукаст натрия (montelukast sodium);

1 таблетка содержит монтелукаста натрия 5,20 мг в пересчете на монтелукаст 5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, манит (E 421), кросповидон, железа оксид красный (E 172), гидроксипропилметилцеллюлоза, трилон Б, ароматизатор вишневый, аспартам (E 951), тальк, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки жевательные.

*Основные физико-химические свойства:* розовые, круглые, двояковыпуклые.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоастматические средства. Селективные и перорально активные блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Код АТХ R03D C03.

## **Фармакодинамика**

Цистеиниллейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) - мощные эйкозаноиды воспаления, которые высвобождаются из разных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные про-астматические медиаторы связываются с цистеиниллейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека, и отвечают за реакцию бронхоспазма, выделение мокроты, проницаемость сосудов и увеличение количества эозинофилов. CysLTs коррелированы по патофизиологии астмы и аллергических ринитов. При аллергических ринитах цистеиниллейкотриены высвобождаются из назального слизи после воздействия аллергена в течение ранней или поздней фазы реакции и ассоциируются с симптомами аллергического ринита. При интраназальном пробы с CysLT было продемонстрировано увеличение резистентности дыхательных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст - это внутриннеактивное соединение, связывается с CysLT<sub>1</sub> рецепторами с высоким сродством и селективностью. Монтелукаст вызывает значительные блокировки цистеиниллейкотриеновых рецепторов дыхательных путей, что было подтверждено его способностью ингибировать бронхоконстрикцию у пациентов, больных бронхиальной астмой, вызванной

вдыханием LTD4.

Монтелукаст ингибирует бронхоконстрикцию благодаря ингальваному LTD4 даже в дозе 5 мг. Бронходилатация наблюдается в течение 2 часов после приема. Эффект бронходилатации, вызванный  $\beta$ -агонистом, добавляется к эффекту, вызванного монтелукастом. Лечение монтелукастом ингибировало раннюю и позднюю фазу благодаря влиянию антигена. Лечение монтелукастом существенно снижало количество эозинофилов в дыхательных путях (при измерении в мокроте). Также монтелукаст снижает количество эозинофилов у взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет в периферической крови и улучшает клинический контроль астмы.

В исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет монтелукаст в дозе 5 мг достоверно улучшал респираторную функцию и снижал частоту применения  $\beta$ -агонистов по необходимости.

В исследовании сравнение эффективности монтелукаста и ингаляционного флутиказона для контроля астмы у детей в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени, монтелукаст проявлял не менее эффективность, чем флутиказона, увеличения количества дней без применения быстродействующих препаратов для неотложной помощи.

Достоверное уменьшение бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), было продемонстрировано в ходе исследования у взрослых. Этот эффект наблюдался в течение 12-недельного периода исследования. Снижение БФН также было продемонстрировано во время короткого исследования при участии детей в возрасте от 6 до 14 лет. Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован в конце интервала.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция.

Монтелукаст быстро и почти полностью абсорбируется после приема. После приема натощак жевательных таблеток по 5 мг детям в возрасте от 5 до 14 лет,  $C_{max}$  достигается за 2 часа после приема. Биодоступность составляла 73% и снижалась до 63% при употреблении обычной пищи.

### Распределение.

Больше 99% монтелукаста связывается с белками плазмы крови. Равновесный объем распределения монтелукаста в среднем составляет 8-11 л. Исследования по радиомаркированным монтелукастом определили минимальное распределение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации

радиомаркованого материала через 24 часа после введения были минимальными во всех других тканях.

### Метаболизм.

Монтелукаст метаболизируется почти полностью. В исследованиях терапевтических доз, концентрации метаболитов монтелукаста в стационарном состоянии плазмы крови взрослых и детей нельзя было определить. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека определено, что цитохромы P450 3A4, 2A6 и 2C9 привлечены к метаболизму монтелукаста. На основе дальнейших тестов *in vitro* на микросомах печени человека, терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, или 2D6. Вклад метаболитов в терапевтический эффект монтелукаста является минимальным.

### Выведение.

Клиренс монтелукаста в среднем составляет 45 мл/мин у взрослых здоровых лиц.

После приема примерно 86% радиомаркованого монтелукаста выводится с калом в течение 5 дней, менее 0,2% выводится с мочой. Принимая во внимание значение биодоступности и особенности элиминации, можно сделать вывод, что монтелукаст и его метаболиты почти полностью выводятся с желчью.

### Фармакокинетика у разных групп пациентов.

Для пациентов пожилого возраста, а также пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Поскольку Монтелукаст и его метаболиты почти полностью элиминируются с желчью, регуляция дозы не требуется для пациентов с нарушениями функции почек. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью нет.

Фармакокинетические исследования у взрослых и детей показывают, что профили концентрации таблеток жевательных по 4 мг у детей в возрасте 2-5 лет и таблеток жевательных 5 мг у детей в возрасте 6-14 лет аналогичные профилю концентрации для таблеток, покрытых пленочной оболочкой 10 мг, предназначенных детям от 15 лет и взрослым.

При приеме больших доз монтелукаста (более терапевтической в 20-60 раз) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. При приеме терапевтических доз (10 мг один раз в день) этот эффект не наблюдался.

### **Показания**

*Детям в возрасте от 6 до 14 лет:*

Как дополнительное лечение бронхиальной астмы у пациентов с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести, недостаточно контролируется ингаляционными ГКС, а также при недостаточном клиническом контроле астмы с помощью агонистов  $\beta$ -адренорецепторов короткого действия, применяемые при необходимости.

Как альтернативный метод лечения вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов для пациентов с персистирующей астмой легкой степени, у которых не отмечали в последнее время серьезных приступов бронхиальной астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, а также не могут применять ингаляционные кортикостероиды.

Профилактика астмы, доминирующим компонентом которой является бронхоспазм, индуцированный физическими нагрузками.

Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу или у любому из вспомогательных веществ. Возраст до 6 лет.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Монтелукаст можно применять вместе с другими препаратами для профилактики и хронического лечения астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендуемая клиническая доза монтелукаста не имела клинически важного влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол / норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для монтелукаста снижалась примерно на 40% у лиц, которые одновременно принимали фенobarбитал. Монтелукаст метаболизируется CYP 3A4, 2C8 и 2C9, поэтому необходимо соблюдать меры предосторожности, особенно для детей, если его назначать одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9 такими как фенитоин, фенobarбитал и рифампицин.

В исследованиях *in vitro* было показано, что монтелукаст является сильным ингибитором CYP 2C8. Однако данные клинических исследований

лекарственного взаимодействия монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представляющий препараты, первично Метаболизированный CYP 2C8) показали, что монтелукаст не ингибируется CYP 2C8 *in vivo*. Поэтому ожидается, что монтелукаст значительно изменит метаболизм препаратов, метаболизирующихся этим энзимом (например, паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8, и в меньшей степени - 2C9 и 3A4. В клиническом исследовании взаимодействия препаратов с участием монтелукаста и гемфиброзила (ингибитор как CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил увеличил системное влияние монтелукаста в 4,4 раза. Обычно коррекция дозы монтелукаста при одновременном применении с гемфиброзилом или другими мощными ингибиторами CYP 2C8 не нужна, но в этом случае врачу следует учитывать возможность увеличения побочных реакций.

На основании исследований *in vitro*, не предусмотрены клинически значимые лекарственные взаимодействия с менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, триметоприм). Одновременное применение монтелукаста с итраконазолом, мощным ингибитором CYP 3A4, не привел к значительному увеличению системного воздействия монтелукаста.

### **Особенности применения**

Пациентов следует предупредить о том, что не следует применять Милукант для лечения острых приступов астмы и нужно держать наготове обычные препараты первой помощи для этих случаев. Если случился острый приступ, надо использовать ингаляционные  $\beta$ -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно скорее проконсультироваться со своим врачом, если они нуждаются в большем количестве ингаляций  $\beta$ -агонистов короткого действия, чем обычно.

Не следует резко заменять монтелукастом терапию ингаляционными или пероральными ГКС. Отсутствуют данные, которые свидетельствовали бы, что прием пероральных кортикостероидов можно уменьшать при одновременном приеме монтелукаста.

Сообщалось о возникновении психоневрологических реакций у взрослых, подростков и детей, применяют монтелукаст. Пациенты и врачи должны быть внимательными к психоневрологическим реакциям. Пациентам и/или их смотрителям следует дать указания о том, чтобы они сообщали врачу о возникновении таких реакций. Врачи должны тщательно оценивать риски и преимущества продолжения применения лекарственного средства Милукант,

если такие реакции возникают.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические препараты, включая монтелукаст, может развиваться системная эозинофилия, иногда сопровождается клиническими признаками васкулита, так называемый синдром Чарга-Страуса, состояние, которое лечат системной ГКС-терапией. Эти случаи обычно ассоциируются с уменьшением дозы или отменой терапии оральными кортикостероидами. Не исключена вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут ассоциироваться с развитием синдрома Чарга-Страуса. Поэтому врачей необходимо предупредить о возможности возникновения эозинофилии, Васкулитных высыпаний, ухудшение легочных симптомов, сердечных осложнений и/или нейропатии у пациентов. Пациентам, у которых развиваются вышеупомянутые симптомы, необходимо пройти повторное исследование, а схему их лечения следует пересмотреть.

Лечение монтелукастом не изменяет необходимости избегать приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с аспириновой чувствительной астмой.

Милукаст, таблетки жевательные 5 мг, содержит аспартам, источник фенилаланина. Это может вредно повлиять на больных фенилкетонурией. Больным фенилкетонурией следует принять во внимание, что 1 таблетка жевательная по 5 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,842 мг/доза.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Обычно Милукаст не влияет на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Но в очень редких случаях отмечали сонливость или головокружение у пациентов, принимавших препарат, поэтому во время приема препарата следует воздержаться от управления автомобилем или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

В исследованиях на животных не было установлено вредного влияния монтелукаста на беременность или эмбриональный/фетальный развитие.

Ограниченные данные из имеющихся баз данных беременных не предполагающие причинно-следственной связи между монтелукастом и

пороками развития (такими как дефекты конечностей), о которых редко сообщалось в постмаркетинговых исследованиях в мире. Большинство этих женщин принимали также и другие препараты от астмы. Причинная связь между этими случаями и приемом монтелукаста не доказан.

По данным из опубликованных и ретроспективных когортных исследований с применением монтелукаста беременным женщинам, у которых оценивали значимые врожденные пороки у детей, не установлено риска, связанного с применением лекарственного средства. Проведенные исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и несовместимые группы сравнения.

Назначая Милукант беременным женщинам, необходимо учитывать соотношение польза/риск.

#### *Кормление грудью.*

Исследования на крысах показали, что монтелукаст проникает в грудное молоко.

Нет данных о проникновении Милуканту в грудное молоко кормящих грудью, поэтому необходимо учитывать соотношение польза/риск при назначении препарата Милукант в период кормления грудью.

#### *Фертильность.*

В исследованиях на животных монтелукаст не влияет на фертильность или репродуктивную функцию при системном воздействии, который превышал клинический системное влияние более чем в 24 раза.

### **Способ применения и дозы**

Таблетку следует разжевать перед глотанием.

Пациентам с астмой и аллергическим ринитом (сезонным и круглогодичным) необходимо принимать

1 таблетку жевательную (5 мг) 1 раз в сутки. Для облегчения симптомов аллергического ринита время приема следует подбирать индивидуально.

Для лечения астмы доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет составляет 1 таблетку жевательную (5 мг) в сутки, вечером. Милукант следует принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Нет необходимости в коррекции дозы для этой возрастной группы.

### *Общие рекомендации по применению препарата.*

Терапевтический эффект Милуканту по контролю за астматическими параметрами наблюдается в течение 1 суток. Пациентам необходимо посоветовать продолжать принимать Милукант, даже если астма под контролем, так же, как и в течение периодов обострения астмы.

Корректировать дозы для пациентов с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени не требуется. Нет данных по коррекции дозы для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Дозирование для пациентов мужского и женского пола является идентичным.

*Милукант в качестве альтернативного способа лечения по отношению к низким дозам ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой степени.*

Монтелукаст не рекомендуется применять для монотерапии у пациентов с умеренной стойкой астмой. Использование монтелукаста как альтернативы низкодозированным ингаляционным кортикостероидами у детей, больных персистирующей астмой легкой степени, можно рассматривать только для тех пациентов, которые не имели в последнее время серьезных приступов астмы, требующих перорального применения кортикостероидов или тех, которые не могут принимать ингаляционные кортикостероиды. Персистирующая астма легкой степени определяется как астма с проявлением симптомов чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в сутки, ночными симптомами чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю и нормальной функцией легких между эпизодами. Если удовлетворительного контроля астмы в дальнейшем не достигнуто (обычно в течение 1 месяца), необходимо оценить потребность в дополнительных или иных средствах противовоспалительной терапии на основе поэтапной системы терапии астмы. Необходимо периодически оценивать контроль астмы у пациентов.

*Лечение Милукантом по сравнению с другими способами лечения.*

В случае, когда лечение Милукантом проводится как дополнительная терапия к лечению ингаляционными кортикостероидами, нельзя резко вводить Милукант вместо ингаляционных кортикостероидов.

### **Дети**

Милукант, таблетки жевательные 5 мг, предназначенный для применения детям в возрасте от 6 до 14 лет.



## **Передозировка**

Специфической информации по лечению передозировки монтелукаста нет. В исследованиях хронической астмы монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сут взрослым пациентам в течение 22 недель, а при краткосрочных исследованиях - до 900 мг/сут в течение примерно 1 недели, клинически значимые побочные реакции отсутствовали.

При постмаркетинговом применении и при клинических исследованиях поступали сообщения о острой передозировке, включая сообщения приема препарата взрослым и детям в дозе, превышающей 1000 мг (примерно 61 мг/кг у детей 42 месяца). В большинстве сообщений о случаях передозировки никаких побочных эффектов не наблюдалось. Чаще всего проявления побочных эффектов соответствовали профилю безопасности препарата и включали: боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность. Лечение симптоматическое. Неизвестно, выводится монтелукаст при перитонеальном диализе или гемодиализе.

## **Побочные реакции**

В общем Милукант хорошо переносится. При клинических исследованиях длительное лечение в разных возрастных группах демонстрирует неизменность профиля безопасности.

*Инфекции и инвазии:* инфекции верхних дыхательных путей.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* тенденция к усилению кровоточивости, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени.

*Со стороны психики:* нарушение внимания, ухудшение памяти, нарушение сна, в том числе ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, раздражительность, гнев, нетерпение, тревожность, возбуждение, включая агрессивное поведение или враждебность, депрессии, тремор, очень редко - галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (попытка суицида), дисфемия, обсессивно-компульсивное расстройство.

*Со стороны нервной системы:* головокружение и вялость, сонливость, парестезии/гипестезия, нападения, головная боль.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовые кровотечения, синдром Чарга-Страуса (СЧС), легочная эозинофилия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе.

*Со стороны пищеварительной системы:* повышенный уровень трансаминаз сыворотки крови (АлАТ и АсАТ), гепатиты, включая холестатический, гепатоцеллюлярный и смешанного образца, повреждения печени.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* энурез у детей.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* ангионевротический отек, гематома, крапивница, зуд, сыпь, узловатая эритема, мультиформная эритема.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, включая судороги мышц.

Общие нарушения и состояние участка введения: лихорадка, астения/повышенная утомляемость, ощущение дискомфорта, отеки, жажда.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Адамед Фарма».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).