

## **Состав**

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

1 таблетка содержит монтелукаста натрия 10,4 мг в пересчете на монтелукаст 10 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, натрия кроскармеллоза, натрия эдетат, магния стеарат оболочка: Opadry® Yellow 20A82938 (гипромеллоза 6 ср, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* бежевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## **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 проастматични 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 носовой слизистой оболочки после воздействия аллергена в течение ранней и поздней фазы реакции и ассоциируются с симптомами аллергического ринита. При интраназальном приеме с CysLT было продемонстрировано увеличение резистентности дыхательных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст - это внутришньоактивна соединение, связывается с CysLT1 рецепторами с высоким сродством и селективностью. Монтелукаст вызывает значительное блокировки цистеиниллейкотриеновых рецепторов дыхательных

путей, что было подтверждено его способностью ингибировать бронхоконстрикцию у пациентов, больных бронхиальной астмой, вызванной вдыханием LTD<sub>4</sub>.

Монтелукаст ингибирует бронхоконстрикцию, благодаря ингальваному LTD<sub>4</sub> даже в дозе 5 мг. Бронходилатация наблюдается в течение 2 часов после приема. Эффект бронходилатации, вызванный β-агонистом, добавляется к эффекту, вызванного монтелукастом. Лечение монтелукастом ингибировало раннюю и позднюю фазы бронхоконстрикции благодаря воздействию на антигены. Монтелукаст снижает количество эозинофилов периферической крови. Лечение монтелукастом значительно снижает количество эозинофилов в дыхательных путях (при измерении в мокроте) и в периферической крови, при улучшении клинического контроля астмы.

Во время исследований с участием взрослых монтелукаст в дозе 10 мг продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ<sub>1</sub>, утренней пиковой скорости выдоха, достоверное уменьшение общего применения β-агонистов. Улучшение сообщенных пациентом показателей дневных и ночных симптомов астмы было достоверно лучшим.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция.*

Монтелукаст быстро абсорбируется после приема. В таблеток, покрытых пленочной оболочкой 10 мг, принятых натощак, среднее значение максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 3 часа (T<sub>max</sub>) после применения у взрослых в быстрых условиях. Средняя биодоступность составляет 64% при приеме стандартной еды. Биодоступность и максимальная концентрация не зависят от стандартной пищи. Эффективность и безопасность данной лекарственной формы были продемонстрированы клиническими исследованиями, в которых таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, применяли независимо от приема пищи.

### *Распределение.*

99% монтелукаста связывается с белками плазмы. Равновесный объем распределения монтелукаста в среднем составляет 8-11 л. Исследования по радиоактивно меченому монтелукастом определили минимальное распределение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации радиомаркированного монтелукаста 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 результатов *in vitro* на микросомах печени человека показано, что 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 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 различных 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.

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

## **Показания**

- 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. У пациентов с астмой, принимающих Милукант, этот препарат также облегчает симптомы

сезонного аллергического ринита.

- Профилактика астмы, доминирующим компонентом которой является бронхоспазм, индуцированный физическими нагрузками.
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу лекарственного средства или любой вспомогательного вещества. Возраст до 15 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 было 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, одновременно принимали фенобарбитал. 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, фенобарбитал 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 ферментом (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

гемфибросилом или другими мощными ингибиторами СYP 2C8 не нужна, но в этом случае врачу следует учитывать возможность увеличения побочных реакций.

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

## **Особенности применения**

Пациентам необходимо посоветовать никогда не использовать Милукант для лечения острых приступов астмы и держать наготове их 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 больше 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 (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты и врачи должны быть внимательными к психоневрологическим реакциям. Пациентам и / или смотрителям следует дать указания о том, чтобы они сообщали своему врачу в случае возникновения таких реакций. Врачи должны оценивать риски и преимущества продолжения применения лекарственного средства Милукант, если такие реакции возникают.

В редких случаях у пациентов, которые лечатся антиастматические препараты, включая монтелукаст, может развиться системная эозинофилия, иногда сопровождается клиническими признаками васкулита, согласно синдрома Чарга-Страуса, состояния, которое часто лечат системной ГКС-терапией. Эти случаи обычно, но не всегда ассоциируются с уменьшением или отменой терапии оральными кортикостероидами. Нельзя исключить или установить вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут ассоциироваться с развитием синдрома Чарга-Страуса. Поэтому врачей необходимо предупредить о возможности возникновения эозинофилии, Васкулитно высыпаний, ухудшение легочных симптомов, сердечных осложнений

и / или нейропатии у пациентов. Пациентам, у которых развиваются эти симптомы, необходимо пройти повторное исследование, а схему их лечения следует повторно пересмотреть.

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

Милукант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, содержат лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лактозы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует его принимать.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, поэтому практически свободный от натрия.

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

Обычно Милукант 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 лекарственного средства следует воздерживаться 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 мировых исследованиях. Большинство этих женщин принимали также и другие препараты от астмы. Причинная связь между этими случаями и приемом монтелукаста не доказан.

Имеющиеся данные из опубликованных и ретроспективных когортных исследований с применением монтелукаста беременными женщинами, которые оценивают значимые врожденные пороки у детей, не установили риска связанного с применением лекарственного средства. Имеющиеся исследования

имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных, и несовместимые группы сравнения.

При назначении Милуканту беременным женщинам необходимо учитывать соотношение польза/риск.

#### *Кормления 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**

Доза для пациентов (в возрасте от 15 лет) с астмой или астмой и сопутствующим сезонным аллергическим ринитом составляет 10 мг (1 таблетка) в сутки, вечером. Для облегчения симптомов аллергического ринита время приема следует подбирать индивидуально.

Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени не требуется. Данные по коррекции дозы для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности отсутствуют. Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

#### *Общие рекомендации*

Терапевтический эффект Милуканту по параметрам контроля астмы наблюдается в течение 1 суток. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Пациентам необходимо посоветовать продолжать принимать препарат, даже если астма под контролем, так же, как и в течение периодов ухудшения астмы.

Милукант не следует использовать одновременно с другими препаратами, содержащими то же действующее вещество, монтелукаст.

Корректировать дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Корректировать дозы не требуется также для пациентов с почечной недостаточностью, легкой и умеренной поражением печени. Нет данных по пациентам с поражениями печени тяжелой степени. Дозирование для пациентов мужского и женского пола является идентичным.

### *Лечение препаратом Милукант по сравнению с другими методами лечения астмы*

Милукант можно добавлять к существующему курсу лечения пациента.

### *Ингаляционные кортикостероиды*

Лечение Милукантом можно применять как дополнительную терапию для пациентов, если ингаляционные кортикостероиды вместе с необходимыми  $\beta$ -агонистов короткого действия не обеспечивают необходимого клинического контроля астмы. Не следует резко заменять ингаляционные кортикостероиды препаратом Милукант.

### **Дети**

Милукант, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, применять детям в возрасте от 15 лет. Для детей до 15 лет применять таблетки жевательные 4 мг и 5 мг соответственно возрасту ребенка.

### **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 исследований поступали сообщения о острой передозировка, 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 (см. Раздел «Особенности применения»), 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 (ALT, AST), гепатиты, включая холестатический, гепатоцеллюлярный и смешанного образца, повреждения печени.

*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», Польша.

**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](#).