

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Монтелукаст-Тева (Montelukast-Teva)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг монтелукасту (у вигляді монтелукасту натрію);

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; натрію лаурилсульфат;

оболонка Opadry 20A23676 Yellow: гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза діоксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: бежева, кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням «93» з одного боку та «7426» – з іншого боку таблетки, без видимих тріщин або сколів.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби для системного застосування. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03D C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цистеїніллейкотрієни (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими

клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і викликають такі реакції, як бронхоспазм, виділення мокротиння, підвищення проникності судинної стінки і збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT₁-рецепторами. Монтелукаст спричиняє значне блокування цистеїніллейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю інгібувати бронхоконстрикцію у пацієнтів з астмою, спричинену вдиханням LTD₄. Навіть низька доза 5 мг спричиняє значну блокаду стимульованої LTD₄ бронхоконстрикції. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 годин після перорального прийому; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами.

У дорослих пацієнтів і дітей віком від 2 до 14 років монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові та покращує 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 ОФВ₁, ранкової пікової швидкості видиху (РПШВ) і достовірно зменшення загального застосування β-агоністів. 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. 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. Проте порівняно з беклометазоном у більшій кількості пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнута подібна клінічна відповідь.

Монтелукаст і флутиказон також покращували контроль астми відносно вторинних змінних, що оцінювалися упродовж 12-місячного періоду лікування.

Достовірно зменшення бронхоспазму, пов'язаного з фізичним навантаженням (БФН), було продемонстровано під час 12-тижневого дослідження у дорослих. Цей ефект спостерігався упродовж 12-тижневого періоду дослідження. Зниження БФН також було продемонстровано під час короткого дослідження за участю дітей віком від 6 до 14 років. Ефект в

обох дослідженнях був продемонстрований в кінці лікування при прийомі один раз на добу.

Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. У окремому дослідженні при прийомі монтелукасту значно зменшувалося число еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння) та в периферичній крові, що покращувало клінічний контроль астми.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому монтелукаст швидко і практично повністю всмоктується.

Після прийому натще препарату у формі таблеток по 10 мг максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається через 3 години (T_{max}). Середня біодоступність становить 64 %. Прийом звичайної їжі не впливає на C_{max} у плазмі крові і біодоступність. Безпека і ефективність були продемонстровані в ході клінічних досліджень у групах, де таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг приймалися незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми. Об'єм розподілу монтелукасту в стаціонарній фазі в середньому становить від 8 до 11 літрів. При дослідженні на тваринах проходження монтелукасту, позначеного радіоізотопом, через гематоенцефалічний бар'єр було мінімальним. У всіх інших тканинах концентрації позначеного радіоізотопом матеріалу через 24 години після прийому також виявилися мінімальними.

Метаболізм

Монтелукаст активно метаболізується. У дослідженнях із застосуванням терапевтичних доз концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначаються.

Під час досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини доведено, що цитохроми P450 3A4, 2A6 і 2C9 беруть участь у метаболізмі монтелукасту. Результати подальших досліджень мікросом печінки людини *in vitro* показали, що в терапевтичних концентраціях

монтелукаст не пригнічує цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення

Кліренс монтелукасту із 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 менше ніж 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному застосуванні цей факт вказує, що його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

Фармакокінетика в різних групах пацієнтів

Для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з печінковою недостатністю легкого й середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Дослідження за участю 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 (понад 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 в плазмі крові. Цей ефект не спостерігається при прийомі рекомендованої дози 10 мг один раз на добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Додаткове лікування персистоючої астми від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β -агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності.

Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Полегшує симптоми сезонного та алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму.

Для профілактики астматичного нападу, спричиненого фізичним навантаженням.

Протипоказання.

Гіперчутливість до монтелукасту або до будь-якого компонента препарату.

Дитячий вік до 15 років (для дози 10 мг).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Монтелукаст-Тева можна призначати разом з іншими препаратами для профілактики або тривалого лікування астми. При дослідженні взаємодії з лікарськими засобами рекомендована доза монтелукасту не мала значного клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів: 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 CYP 3A4, 2C8 та 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 та 2C9, наприклад з фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і розиглітазон (препарат, що метаболізується за допомогою CYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором CYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, які метаболізуються за допомогою цього ферменту (наприклад паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8 і меншою мірою 2C9 та 3A4. Повідомлялося, що гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту. При одночасному застосуванні з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами CYP 2C8 корекція дози монтелукасту не потрібна, але лікар повинен враховувати підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

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

Особливості застосування.

Пацієнтів потрібно попередити, що Монтелукаст-Тева для перорального застосування не слід застосовувати для зняття гострих нападів астми, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний препарат екстреної допомоги. Рекомендується продовжувати лікування звичайними відповідними лікарськими засобами для зняття нападів. У разі гострого нападу слід застосовувати інгаляційні β -агоністи короткої дії. Пацієнтам необхідно якнайшвидше проконсультуватися з лікарем, якщо їм потрібна більша, ніж зазвичай, кількість інгаляцій β -агоністів короткої дії.

Не слід різко замінювати терапію монтелукастом на лікування інгаляційними або пероральними кортикостероїдами.

Немає даних, які б доводили, що прийом пероральних кортикостероїдів можна зменшити при одночасному застосуванні монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у пацієнтів, які приймають Монтелукаст-Тева (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки на ці явища можуть впливати інші фактори, невідомо, чи пов'язані ці явища із застосуванням препарату Монтелукаст-Тева. Лікарі повинні обговорити ці небажані явища зі своїми пацієнтами та/або їх доглядальниками. Пацієнтам та/або доглядальникам слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря про виникнення таких змін.

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–Страуса (гранулематозний алергічний ангіїт), лікування якого проводиться за допомогою системних кортикостероїдів. Такі випадки зазвичай (але не завжди) були пов'язані зі зменшенням або відміною терапії кортикостероїдними препаратами. Ймовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарга–Страуса, неможливо ані спростувати, ані підтвердити, тому лікарі повинні попередити пацієнтів про можливість виникнення еозинофілії, васкулітного висипання, погіршення легеневої симптоматики, ускладнення з боку серцевої системи та/або нейропатії. Пацієнтам, у яких розвивалися вищезгадані симптоми, необхідно пройти повторне обстеження, а схему їхнього лікування слід повторно переглянути.

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

Не можна застосовувати препарат пацієнтам із рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа чи порушення всмоктування глюкози та галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах не показало небажаного впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Обмежені дані світового маркетингового досвіду не демонструють у дітей, матері яких приймали монтелукаст під час вагітності, причинного зв'язку між рідкісними випадками вроджених дефектів кінцівок та прийомом монтелукасту.

Монтелукаст-Тева можна приймати під час вагітності тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для жінки перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю

Досліди на тваринах показали, що монтелукаст виводиться у грудне молоко.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст у грудне молоко у людини. Тому Монтелукаст-Тева можна приймати у період годування груддю тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для жінки перевищує можливий ризик для дитини.

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

Не очікується впливу монтелукасту на здатність керувати автотранспортом або працювати з

іншими механізмами. Проте в дуже рідкісних випадках у окремих пацієнтів може виникати запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 15 років становить 10 мг (1 таблетка) на добу, ввечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально.

Загальні рекомендації

Терапевтичний ефект препарату Монтелукаст-Тева на показники контролю астми спостерігається впродовж 1 доби. Монтелукаст-Тева можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам рекомендується продовжувати приймати Монтелукаст-Тева, навіть якщо їх астма під контролем, так само, як під час її загострення.

Не рекомендується застосовувати Монтелукаст-Тева одночасно з іншими препаратами, які містять ту саму активну речовину – монтелукаст.

Особливі групи пацієнтів

Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів літнього віку або пацієнтів з нирковою недостатністю, або легким чи середнім ступенем порушення функції печінки. Немає даних про застосування препарату пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції печінки.

Дозування однакове для чоловіків та жінок.

Монтелукаст-Тева та інші препарати для лікування астми

Терапію препаратом Монтелукаст-Тева можна додати до існуючого курсу лікування астми у пацієнта.

Інгаляційні кортикостероїди

Монтелукаст-Тева можна використовувати як додаткове лікування пацієнтам, у яких інгаляційні кортикостероїди разом з β -агоністами короткострокової дії, що застосовуються при необхідності, не забезпечують задовільного клінічного контролю захворювання.

Монтелукаст-Тева не можна різко замінити на інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Застосовують дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток.

Передозування.

Жодної спеціальної інформації щодо лікування передозувань монтелукастом немає.

У дослідженнях хронічної астми монтелукаст застосовували в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а при короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно одного тижня, клінічно значущі побічні реакції були відсутні.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування монтелукастом. Ці дані включали прийом препарату дорослими та дітьми в дозах, що перевищують 1000 мг (приблизно 61 мг/кг, дитина у віці 42 місяці). Отримані клінічні й лабораторні дані відповідали профілю безпеки для дорослих пацієнтів і дітей.

У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялось. Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, що відповідали профілю безпеки препарату та включали біль у животі, сонливість, відчуття спраги, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Побічні реакції.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, млявість, сонливість, парестезія/гіпоестезія, судоми, гіперкінезія.

З боку травного тракту: абдомінальний біль, діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку кровотворної системи: підвищена схильність до кровотечі, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, включаючи анафілаксію, еозинофільна інфільтрація печінки.

Психічні розлади: порушення сну, включаючи нічні кошмари, галюцинації, дезорієнтація, безсоння, сомнамбулізм, психомоторна гіперактивність, дратівливість, неспокій, тривожність, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресія, суїцидальні думки та поведінка, порушення уваги, погіршення пам'яті.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи: епістаксис, синдром Чарга–Страуса, легенева еозинофілія.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатити (включаючи холестатичний, гепатоцелюлярний, змішане ураження печінки).

З боку шкіри та підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлова еритема, мультиформна еритема, екзематозний дерматит.

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

Загальні: астенія/втома, гарячка, нездужання, набряк, спрага.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати блістер у картонній коробці з метою захисту від світла.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.