

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛУКАСТ® (LUKAST®)

Склад:

діюча речовина: монтелукаст;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; опадріОУ-Л білий (лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь); жовтий захіFCF (Е 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 «Ph» 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) є потужними ейкозаноїдами запалення, що вивільняються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастрматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і спричиняють таку реакцію як бронхоспазм, гіперсекрецію, посилення проникності судин і збільшення кількості еозинофілів. CysLT мають відношення до патофізіології астми та алергічного риніту. При астмі лейкотрієнопосередковані ефекти включають бронхоспазм, виділення мокротиння, зміну проникності судин і збільшення кількості еозинофілів. При алергічному риніті після експозиції з алергеном CysLT продукуються з носової слизової оболонки під час обох фаз (ранньої та пізньої), що проявляється симптомами алергічного риніту. При інтраназальній пробі з CysLT було продемонстровано збільшення резистентності повітроносних носових шляхів та симптоми назальної обструкції.

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, хворих на астму, спричинену вдиханням LTD₄. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 годин після перорального призначення; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої бета-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Монтелукаст, порівняно з плацебо, зменшує кількість еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. В окремому дослідженні прийом монтелукасту значно зменшував кількість еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Монтелукаст після перорального прийому абсорбується швидко і майже повністю. Після застосування препарату (таблетка 10 мг, вкрита плівковою оболонкою) дорослим натщесерце максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3 години. Середня біодоступність при пероральному застосуванні становить 64 %. Прийом звичайної їжі не впливав на біодоступність і на C_{max} 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 білками плазми крові. Обсяг розподілу монтелукасту у стані рівноваги становить від 8 до 11 л. Дослідження у тварин із застосуванням радіоактивно міченим монтелукастом свідчать про мінімальний ступінь проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. Окрім цього, концентрації радіоактивного 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 стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку 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 призначенні цей факт вказує на те, що 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 Чайлд-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 спостерігається 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 бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням.

Симптоматичне лікування сезонного та цілорічного риніту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. 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 CYP 3A4, 2C8, та 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст приймати одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8, та 2C9, такими як феноїтоїн, фенобарбітал і рифампіцин.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Однак клінічні дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст *фюзіглітазон* (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, що метаболізуються за допомогою CYP 2C8 (наприклад, паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8 і меншою мірою CYP 2C9 та 3A4. У ході клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітору CYP 2C8 і CYP 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту в 4,4 раза. 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.

Оскільки у препараті в якості допоміжної речовини міститься барвник Е 110, слід враховувати, що він може спричиняти алергічні реакції.

Пацієнтів необхідно попередити, що Лукас[®] не слід застосовувати для зняття гострих нападів астми, а також про те, що пацієнти 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 терапію монтелукастом на інгаляційні або пероральні кортикостероїди. Немає даних, що свідчать про те, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшити при супутньому застосуванні монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у пацієнтів, які приймають монтелукаст (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки на ці явища можуть впливати інші фактори, невідомо, чи пов'язані ці явища із застосуванням монтелукасту. 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 Чарг-Страуса, лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки зазвичай (але не завжди) були пов'язані зі зменшенням або відміною кортикостероїдних препаратів. Імовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарг-Страуса, неможливо спростувати або підтвердити. 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.

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 період вагітності препарат можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. За даними світового маркетингового досвіду, у дітей, матері яких приймали Лукаст® у період вагітності, зрідка спостерігалися вроджені дефекти кінцівок. Більшість цих жінок приймали також і інші препарати від астми. Причинний зв'язок між застосуванням препарату Лукаст® і виникненням мальформацій (вроджені дефекти кінцівок) не доведений.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає монтелукаст у грудне молоко.

Лукаст® слід з обережністю призначати у період годування груддю, враховуючи співвідношення ризик/користь.

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

Лукаст® загалом не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Але слід враховувати імовірність таких побічних ефектів з боку центральної нервової системи як запаморочення та сонливість.

Спосіб застосування та дози.

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

Загальні рекомендації. Терапевтичний вплив препарату Лукаст® на показники контролю астми настає упродовж 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 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® залежно 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 як засобами першої допомоги не забезпечують адекватного клінічного контролю захворювання.

Препаратом не можна різко замінювати інгаляційні кортикостероїди.

Діти.

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

Передозування.

Жодної спеціальної інформації щодо лікування передозувань препарату Лукаст® немає. При довготривалих дослідженнях пацієнтів з хронічною астмою монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а при короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно 1 тижня, при цьому клінічно важливі побічні реакції не виникали.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування препарату Лукаст®. Вони включали прийом препарату дорослим і дітям у дозах, що перевищують 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 спостерігалося.

Найчастіше спостерігалися побічні ефекти, що відповідали профілю безпеки препарату Лукаст® включаючи біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

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

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку нервової системи: головний біль.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

Загальні розлади: недомагання, спрага.

Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді

З боку кровоносної і лімфатичної системи: тенденція до посилення кровоточивості.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки.

З боку психіки: порушення сну, в тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, тривожність, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, психомоторна гіперактивність, тремор, депресії, порушення уваги, погіршення пам'яті дезорієнтація, дуже рідко – суїцидальні наміри та поведінка (суїцидальність).

З боку нервової системи: млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичні, гепатоцелюлярні та змішані ураження печінки).

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: енурез у дітей.

З боку шкіри і підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, вузликова еритема, мультиформна еритема.

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

Загальні розлади та місцеві реакції: астенія/підвищена втомлюваність, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка.

У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарг-Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вищ 30 °С.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фарма Інтернешенал.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Фарма Інтернешенал.

Місцезнаходження заявника.

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