

ДИВЛАКСИН
Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства

Торговое название

Дивлаксин

Международное непатентованное название

Монтелукаст

Лекарственная форма

Таблетки жевательные, 4 мг и 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - монтелукаст натрия 4,15 мг и 5,19 мг (эквивалентно монтелукасту 4,0 мг и 5,0 мг),

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, железа оксид красный (E172), аспартам, ароматизатор клубники, магния стеарат.

Описание

Розового цвета, овальные, двояковыпуклые таблетки с гравировкой цифры «4» на одной стороне (для дозировки 4 мг).

Розового цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой цифры «5» на одной стороне (для дозировки 5 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного использования. Лейкотриеновых рецепторов антагонисты. Монтелукаст.

Код АТХ R03DC03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание: монтелукаст быстро абсорбируется после перорального применения. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой 10 мг, средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигалась через 3 часа (T_{max}) после применения препарата взрослыми натощак. Средняя биодоступность при пероральном применении составляет 64%. Прием обычной пищи не влиял на биодоступность при пероральном применении и на C_{max} . Безопасность и эффективность были подтверждены в клинических

исследованиях при применении таблеток, покрытых пленочной оболочкой 10 мг, независимо от приема пищи.

Для жевательных таблеток 5 мг, C_{max} достигалась через 2 часа после приема натощак взрослыми. Средняя биодоступность при пероральном применении составляла 73% и снижалась до 63% при приеме со стандартной пищей.

После приема жевательной таблетки 4 мг пациентами от 2 до 5 лет натощак, C_{max} достигается через 2 часа после приема. Средние C_{max} на 66% выше, а средний C_{min} ниже, чем у взрослых, получающих таблетки 10 мг.

Распределение: монтелукаст более чем на 99% связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8-11 литров. Исследования с применением радиоактивно-меченого монтелукаста, указывают на минимальное распределение при проникновении через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации радиоактивно-меченого вещества через 24 часа после приема дозы были минимальными во всех других тканях.

Метаболизм: монтелукаст активно метаболизируется. В исследованиях с применением терапевтических доз, концентрации метаболитов монтелукаста в плазме крови находятся ниже предела обнаружения при равновесном состоянии у взрослых и детей. Метаболизм монтелукаста, происходит главным образом, посредством системы цитохрома P450, 2C8. Небольшое влияние оказывают CYP 3A4 и 2C9, хотя при назначении итраконазола, который является ингибитором CYP 3A, фармакокинетика монтелукаста у здоровых добровольцев, получавших монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки, не менялась. Исследования микросом печени человека *in vitro* показали, что терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют цитохромы P450, 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Роль метаболитов в терапевтическом эффекте монтелукаста является минимальной.

Выведение: плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет, в среднем, 45 мл/минуту. После перорального применения радиоактивно меченого монтелукаста, 86% радиоактивности выводится на протяжении 5 дней с калом и <0.2% с мочой. Биодоступность монтелукаста после перорального применения, указывает на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся практически полностью с желчью.

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста или при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Исследования с участием пациентов с нарушениями функции почек не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, не предполагается, что будет необходима коррекция дозы монтелукаста у пациентов с нарушениями функции почек. Нет данных относительно фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (>9 по шкале Чайлд-Пью).

При применении высоких доз монтелукаста (в 20 и 60 раз, превышающих рекомендованную дозу для взрослых) наблюдалось снижение концентрации

теофиллина в плазме крови. Этот эффект не наблюдался при применении препарата в рекомендованной дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Фармакодинамика

Цистеиновые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются эйкозаноидами воспаления, которые выделяются из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эффект этих проастматических медиаторов осуществляется через цистеиновые лейкотриеновые рецепторы (CysLT), присутствующие в дыхательных путях человека и проявляющиеся бронхоспазмом, выделением слизи, повышением проницаемости сосудов и миграцией эозинофилов.

Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим сродством конкурентно связывает CysLT₁-рецепторы. Клинические исследования установили, что монтелукаст подавляет бронхоспазм, вызванный вдыханием LTD₄. Даже при назначении в дозе 5 мг, он вызывает бронходилатацию в течение 2 часов после перорального приема. Монтелукаст, также оказывает аддитивное действие на эффект β-агонистов. Лечение монтелукастом подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадиях, снижая реакцию на антигены. Монтелукаст по сравнению с плацебо снижает количество эозинофилов в периферической крови у взрослых и у детей. Лечение монтелукастом значительно снижает количество эозинофилов в дыхательных путях (подтверждено анализом мокроты). У взрослых и детей от 2 до 14 лет, при сравнении с плацебо, терапия монтелукастом уменьшает количество эозинофилов в периферической крови, улучшая контроль над клиническим течением бронхиальной астмы.

Терапия монтелукастом (в сравнении с плацебо) у пациентов с чувствительностью к аспирину и одновременно получавших ингаляционные и/или пероральные кортикостероиды значительно улучшала контроль астмы, что определялось по улучшению показателя FEV₁ (объем форсированного выдоха в 1 сек) и снижала необходимость в применении β-агонистов.

Показания к применению

- дополнение к базовой терапии бронхиальной астмы у детей с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести при недостаточном клиническом эффекте от лечения ингаляционными кортикостероидами и β-агонистами короткого действия (по требованию)
- альтернативный способ лечения бронхиальной астмы у детей взамен низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов с персистирующей астмой легкой степени (без серьезных приступов бронхиальной астмы, требующих приема пероральных кортикостероидов, а также при непереносимости ингаляционных кортикостероидов)
- для профилактики приступов бронхоспазма, связанных с физическими нагрузками у детей

Способ применения и дозы

Детям необходимо принимать лекарственный препарат только под контролем взрослых. Перед тем, как проглотить таблетку, ее необходимо разжевать.

Дивлаксин следует принимать за 1 час до приема пищи или через 2 часа после еды.

Доза для детей в возрасте от 2 до 5 лет:

1 жевательная таблетка **4 мг** 1 раз в сутки, вечером. Жевательные таблетки дозой 4 мг не рекомендуется назначать детям младше 2 лет.

Доза для детей от 6 до 14 лет:

1 жевательная таблетка **5 мг** 1 раз в сутки, вечером. Коррекция дозы не требуется. Жевательные таблетки дозой 5 мг не рекомендуется назначать детям младше 6 лет.

Терапевтическое действие препарата Дивлаксин с изменением показателей течения бронхиальной астмы развивается в течение 1 дня. Пациентам следует сообщить, что им следует принимать Дивлаксин, даже если контроль астмы достигнут, а также в периоды ухудшения течения астмы.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек или печени легкой и умеренной степени тяжести. Нет данных относительно пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Дозировка для мальчиков и девочек одинаковая.

Препарат Дивлаксин, как альтернативный метод лечения вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов при персистирующей астме легкой степени тяжести у детей

Дивлаксин не рекомендуется в качестве монотерапии для пациентов с персистирующей астмой умеренной степени тяжести. Применение монтелукаста, как альтернативы низкодозовым ингаляционным кортикостероидам, у детей с персистирующей астмой легкой степени тяжести, следует рассматривать только для пациентов, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, или которые не могут применять ингаляционные кортикостероиды. Персистирующая астма легкой степени тяжести, рассматривается при развитии симптомов астмы чаще, чем 1 раз в неделю, но реже, чем 1 раз в день, при возникновении ночных симптомов чаще, чем 2 раза в месяц, но реже, чем 1 раз в неделю, при нормальной функции легких в периодах между эпизодами. Если к контрольному посещению, достаточный контроль астмы не достигнут (обычно на протяжении 1 месяца), следует определить необходимость в дополнительной или иной противовоспалительной терапии. Периодически, необходимо оценивать состояние пациентов относительно контроля астмы.

Препарат Дивлаксин для профилактики астмы после физической нагрузки у детей

У детей, бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может быть основным проявлением персистирующей астмы, которая требует применения ингаляционных кортикостероидов. Через 2-4 недели лечения монтелукастом, необходимо оценить состояние пациента. Если удовлетворительный результат не достигнут, необходимо рассмотреть необходимость назначения дополнительной терапии или внесения изменений в терапию.

Лечение препаратом Дивлаксин, в зависимости от других методов лечения астмы

Если Дивлаксин применяют как дополнительную терапию при лечении ингаляционными кортикостероидами, не следует резко заменять на него ингаляционные кортикостероиды.

Для пациентов в возрасте старше 15 лет выпускается Дивлаксин в таблетках, 10 мг.

Побочные действия

Побочные действия распределены по группам со следующей частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Часто ($\geq 1/10$, $< 1/10$):

- головная боль
- жажда
- боль в животе.

Результаты постмаркетинговых исследований

Очень часто ($\geq 1/10$):

- инфекции верхних дыхательных путей*.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

- диарея**, тошнота**, рвота**
- сыпь**
- повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ)
- пирексия*.

Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

- реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию
- патологические сны, включая кошмарные сновидения, бессонница, сомнамбулизм, возбуждение, ажитация, включая агрессию и враждебность, депрессия, психомоторная гиперреактивность, включая раздражительность, беспокойность, тремор***
- головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, приступы судорог
- носовое кровотечение
- сухость во рту, диспепсия
- кровоподтеки, крапивница, зуд
- артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы
- астения/усталость, недомогание, отеки
- энурез у детей.

Редко ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$):

- склонность к кровоточивости
- нарушение концентрации внимания, расстройства памяти
- учащенное сердцебиение
- ангионевротический отек.

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

- эозинофильные инфильтраты в печени

- галлюцинации, дезориентация, суицидальные намерения и поведение (включая попытки суицида)
- синдром Черджа-Стросса
- гепатит, включая холестатический, гепатоцеллюлярный и поражения печени смешанного генеза
- мультиформная эритема, узловатая эритема
- эозинофильные инфильтраты в легких

* Данное побочное явление встречалось в клинических исследованиях с одинаковой частотой: «очень часто», как у пациентов, принимавших монтелукаст, так и в группе пациентов, принимавших плацебо.

** Данное побочное явление встречалось в клинических исследованиях с одинаковой частотой: «часто», как у пациентов, принимавших монтелукаст, так и в группе пациентов, принимавших плацебо.

*** Встречалось с частотой выявления: «редко».

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- фенилкетонурия
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Монтелукаст можно применять с другими препаратами, которые обычно применяются для профилактики и длительного лечения астмы. В исследованиях взаимодействий с другими препаратами, рекомендованная клиническая доза монтелукаста не оказывала клинически существенного влияния на фармакокинетику следующих лекарственных препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площадь под кривой концентрации монтелукаста (AUC) в плазме крови, снижалась приблизительно на 40% у пациентов, которые одновременно применяли фенобарбитал. Поскольку монтелукаст метаболизируется посредством CYP 3A4, 2C8 и 2C9, следует с осторожностью назначать монтелукаст, особенно детям, одновременно с индукторами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является сильным ингибитором CYP2C8, однако данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представитель препаратов, метаболизирующихся преимущественно посредством CYP 2C8), продемонстрировали, что монтелукаст не ингибирует CYP 2C8 *in vivo*. В связи с этим, не ожидается, что монтелукаст будет выражено влиять на метаболизм препаратов, метаболизирующихся посредством CYP2C8 (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

In vitro исследования показали, что монтелукаст является субстратом для CYP 2C8 и в меньшей степени к 2C9 и 3A4. Данные исследований по изучению

лекарственных взаимодействий с участием монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как СYP 2C8, так и 2C9) показали, что гемфиброзил повышает системное воздействие монтелукаста в 4.4 раза. При одновременном применении монтелукаста с гемфиброзилом или другими ингибиторами СYP 2C8 корректировки дозы не требуется, хотя возможно увеличение количества побочных реакций. Клинически важных лекарственных взаимодействий с другими известными ингибиторами СYP 2C8 (например, с триметопримом) не предполагается. Кроме того, одновременное применение монтелукаста только с итраконазолом, который является сильным ингибитором СYP3A4, не приводит к существенному повышению системного воздействия монтелукаста.

Особые указания

Монтелукаст для перорального применения не следует применять для лечения острых приступов астмы, пациенты всегда должны иметь при себе соответствующий препарат для экстренной помощи. При остром приступе, следует использовать ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты, нуждающиеся в большем, чем обычно количестве β -агониста короткого действия, должны как можно скорее проконсультироваться с врачом. Препаратом Дивлаксин, нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные кортикостероиды. Нет данных, подтверждающих, что доза пероральных кортикостероидов может быть снижена при одновременном применении с монтелукастом.

У пациентов, получающих лечение противоастматическими препаратами, включая Дивлаксин, может развиваться системная эозинофилия, иногда с клиническими проявлениями васкулита, характерного для синдрома Черджа–Стросса (состояние, при котором часто проводится лечение системными кортикостероидами). Иногда эти случаи были связаны с отменой или снижением дозы пероральных кортикостероидов. Связь между лечением антагонистами лейкотриеновых рецепторов и развитием синдрома Черджа–Стросса невозможно исключить или подтвердить. Тем не менее, в случае появления таких симптомов, как эозинофилия, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или нейропатия, необходимо дополнительное обследование и пересмотр тактики лечения.

Нервно-психические расстройства

Нарушения со стороны психики отмечались у взрослых, подростков и детей, принимавших монтелукаст. Нарушения со стороны психики могут проявляться в виде: возбуждения, агрессивного поведения, враждебности, тревожности, депрессии, дезориентации, нарушения концентрации внимания, патологических снов, галлюцинаций, бессонницы, раздражительности, нарушения памяти, беспокойства, сомнамбулизма, суицидальных мыслей и попыток (включая суицид), тремора. Данные постмаркетингового наблюдения сопоставимы с клиническими данными, полученными в ходе медикаментозной терапии. Пациентам и медицинским работникам следует знать о возможности развития таких симптомов. При их появлении, родители ребенка или пациент должны проинформировать об этом своего лечащего врача. Это требуется для

проведения своевременной переоценки соотношения польза/риск и решения вопроса о возможности продолжения терапии препаратом Дивлаксин при развитии данных побочных явлений.

Пациентам с аспирином-чувствительной астмой, лечение препаратом Дивлаксин не отменяет необходимости, избегать применения аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Препарат Дивлаксин содержит аспартам, который является источником фенилаланина. Пациентам с фенилкетонурией необходимо учитывать, что каждая жевательная таблетка 4 мг содержит 1,35 мг фенилаланина, а жевательная таблетка 5 мг содержит 1,68 мг фенилаланина в одной таблетке.

Беременность и период лактации

Исследования на животных не показали вредного воздействия монтелукаста на развитие беременности и эмбриональное развитие плода. Имеющиеся данные не подтверждают наличия причинно-следственной взаимосвязи между применением препарата и развитием мальформаций (таких, как дефекты конечностей), о которых редко сообщалось в ходе всемирного постмаркетингового опыта применения монтелукаста. Исследования на крысах показали, что монтелукаст выводится из организма с молоком, но не известно, выделяется или нет, монтелукаст с грудным молоком женщин.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможность развития таких побочных эффектов, как головокружение или сонливость, необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или проведении работ с движущимися механизмами.

Передозировка

Симптомы: абдоминальная боль, сонливость, жажда, головная боль, рвота и психомоторная гиперактивность.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Неизвестно, выводится ли монтелукаст при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Форма выпуска и упаковка

По 7 жевательных таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, полиамидной и фольги алюминиевой.

По 4 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Laboratorios Lesvi, S.L., Барселона, Испания

Упаковщик

Laboratorios Lesvi, S.L., Барселона, Испания

Владелец регистрационного удостоверения

Sprey Medical Ltd., Лондон, Великобритания