

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
СИНГУЛЯР / SINGULAIR

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: СИНГУЛЯР 4 мг

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: монтелукаст.

ОПИСАНИЕ

Розовые, овальные, двояковыпуклые таблетки с гравировкой «SINGULAIR» на одной стороне и «MSD 711» – на другой.

СОСТАВ

1 жевательная таблетка содержит:

активное вещество: 4,16 мг монтелукаста натрия (эквивалент свободной кислоты 4,0 мг);
вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, железа оксид красный E172, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, аспартам, магния стеарат.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки жевательные.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты системного действия при обструктивных заболеваниях дыхательной системы; блокатор лейкотриеновых рецепторов.

КОД АТХ: R03DC03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются мощными воспалительными эйкозаноидами, высвобождающимися из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проастрматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами (CysLT), которые находятся и оказывают действие в дыхательных путях, включая бронхоспазм, выделение секрета слизистой оболочкой, проницаемость сосудов, привлечение эозинофилов.

Монтелукаст является активным веществом, которое при пероральном применении связывается с высокой аффинностью и селективностью с CysLT₁-рецепторами. В клинических исследованиях монтелукаст ингибировал бронхоспазм, вызванный ингаляцией LTD₄, в дозе 5 мг. Бронходилатация наступала в течение 2 часов после перорального применения. Бронхорасширяющий эффект, вызванный β-агонистами, дополнялся эффектом монтелукаста. Лечение монтелукастом ингибирует как раннюю, так и позднюю фазы бронхоспазма вследствие антигенной стимуляции. Монтелукаст, по сравнению с плацебо, снижает уровень эозинофилов в периферической крови у взрослых и детей. В отдельном исследовании при лечении монтелукастом существенно снижалось количество эозинофилов в дыхательных путях (определено по анализу мокроты). У взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст, по сравнению с плацебо, снижал уровень эозинофилов в периферической крови, улучшая клинический контроль астмы.

В исследованиях с участием взрослых монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки, по сравнению с плацебо, продемонстрировал значительное улучшение показателя утреннего ОФВ1

(изменение от исходного на 10,4 % по сравнению с 2,7 %), утренней максимальной объёмной скорости выдоха (МОСВ) (изменение от исходного на 24,5 л/мин по сравнению с 3,3 л/мин) и значительное уменьшение общего показателя применения β -агонистов (изменения от исходного: -26,1 % по сравнению с -4,6 %). Облегчение дневных и ночных симптомов астмы, по оценкам пациентов, было значительно лучшим, чем при применении плацебо.

Исследования с участием взрослых пациентов продемонстрировали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных кортикостероидов (% изменения от исходного показателя для ингаляционного беклометазона в комбинации с монтелукастом по сравнению с беклометазоном, соответственно, для ОФВ1: 5,43 % по сравнению с 1,04 %; применение β -агонистов: -8,70 % по сравнению с 2,64 %). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мкг 2 раза в сутки, спейсерное устройство), монтелукаст продемонстрировал более быстрый начальный ответ, хотя на протяжении 12-недельного исследования беклометазон приводил к более выраженному среднему терапевтическому эффекту (% изменения от исходного для монтелукаста по сравнению с беклометазоном, соответственно, для ОФВ1: 7,49 % по сравнению с 13,3 %; применение β -агониста: -28,28 % по сравнению с -43,89 %). Однако при сравнении с беклометазоном, у большего количества пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут подобный клинический ответ (т.е., у 50 % пациентов, получавших лечение беклометазоном, достигнуто улучшения ОФВ1 приблизительно на 11 % или больше по сравнению с исходным, в то время как у 42 % пациентов, получавших лечение монтелукастом, достигнут такой же ответ).

В 12-недельном, плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 2 до 5 лет монтелукаст в дозе 4 мг 1 раз в сутки улучшал показатели контроля астмы, по сравнению с плацебо, независимо от сопутствующей контролирующей терапии (кортикостероиды для ингаляций/распыления или натрия кромогликат для ингаляций/распыления). 60 % пациентов не получали какой-либо контролирующей терапии. Монтелукаст ослаблял дневные симптомы (включая кашель, хрипы, затруднение дыхания и ограничение активности) и ночные симптомы, по сравнению с плацебо. Монтелукаст также снижал частоту использования β -агонистов «по необходимости» и неотложного применения кортикостероидов при ухудшении течения астмы, по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших монтелукаст, было большее количество дней без проявлений астмы, чем у получавших плацебо. Терапевтический эффект достигался после приема первой дозы.

В 12-месячном плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 2 до 5 лет с астмой легкой степени тяжести и эпизодическими обострениями, монтелукаст в дозе 4 мг 1 раз в сутки значительно ($p \leq 0,001$) уменьшал годовую частоту эпизодов обострения (ЭО) астмы по сравнению с плацебо (1,66 ЭО по сравнению с 2,34 ЭО, соответственно), [ЭО определены как ≥ 3 последовательных дней с дневными симптомами, требующими применения β -агонистов или кортикостероидов (пероральных или ингаляционных), или госпитализация по причине астмы]. Процент снижения годового показателя ЭО составил 31,9 %, с 95 % ДИ 16,9; 44,1.

В плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, у которых течение астмы было интермиттирующим, но не персистирующим, лечение монтелукастом продолжалось в течение 12 месяцев по схеме 4 мг 1 раз в сутки или 12-дневными курсами, с началом каждого курса при возникновении эпизода интермиттирующих симптомов. Не наблюдалось выраженного отличия у пациентов, получавших лечение монтелукастом в дозе 4 мг или плацебо, относительно количества эпизодов астмы, переходящих в приступ астмы (что определено как эпизод астмы, требующий использования медицинских ресурсов, таких как внеплановое посещение врача, пункта неотложной помощи или госпитализация; или лечения с применением пероральных, внутривенных или внутримышечных кортикостероидов).

В 8-недельном исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет монтелукаст в дозе 5

мг 1 раз в сутки, по сравнению с плацебо, существенно улучшал респираторную функцию (ОФВ1 8,71 % по сравнению с 4,16 % изменением от исходного показателя; изменение от исходного показателя утренней МОСВ 27,9 л/мин по сравнению с 17,8 л/мин) и снижал частоту применения β -агонистов «по необходимости» (изменение от исходного показателя: -11,7 % по сравнению с +8,2 %).

В 12-месячном исследовании сравнения эффективности монтелукаста и ингаляционного флутиказона для контроля астмы у детей в возрасте от 6 до 14 лет с персистирующей астмой легкой степени тяжести монтелукаст был не менее эффективным, чем флутиказон, относительно увеличения, в процентном выражении, количества дней без применения неотложного препарата для лечения астмы (первичная конечная точка). За 12-месячный период лечения, процентный показатель количества дней без применения неотложной терапии увеличился в среднем с 61,6 до 84,0 в группе монтелукаста и с 60,9 до 86,7 в группе флутиказона. В группах отличие среднеквадратического (LS) увеличения, в процентном выражении, количества дней без применения неотложной терапии было статистически значимым (-2,8 с 95 % ДИ -4,7; -0,9), но в пределах предварительно установленной клинической (не меньше) эффективности.

Монтелукаст и флутиказон также улучшали контроль астмы следующих вторичных переменных, оценивавшихся на протяжении 12-месячного периода лечения.

ОФВ1 увеличился с 1,83 до 2,09 л в группе монтелукаста и с 1,85 до 2,14 л в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS относительно увеличения ОФВ1 составило -0,02 л с 95 % ДИ -0,06; 0,02. Среднее увеличение по сравнению с исходным в прогнозированного ОФВ1 составило 0,6 % в группе лечения монтелукастом и 2,7 % в группе лечения флутиказоном. Отличие показателя LS относительно изменения по сравнению с исходным % прогнозированного ОФВ1 было существенным: -2,2 % с 95 % ДИ -3,6; -0,7.

Процентный показатель количества дней с применением β -агониста снизилось с 38,0 до 15,4 в группе монтелукаста и с 38,5 до 12,8 в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS относительно процента дней с применением β -агониста было значимым: 2,7 с 95 % ДИ 0,9; 4,5.

Процентный показатель количества пациентов с приступом астмы (приступ астмы определен как период ухудшения течения астмы, требующий лечения пероральными стероидами, незапланированного посещения врача, посещения пункта неотложной помощи или госпитализации) составил 32,2 в группе монтелукаста и 25,6 в группе флутиказона; коэффициент расхождения (95 % ДИ) значительный: равен 1,38 (1,04; 1,84).

В период исследования системные (в основном, пероральные) кортикостероиды применяли 17,8 % пациентов в группе монтелукаста и 10,5 % в группе флутиказона. Межгрупповое отличие показателя LS было значимым: 7,3 % с 95 % ДИ 2,9; 11,7.

Значительное снижение показателя бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой (БФН), наблюдалось на 12-й неделе исследования у взрослых (максимальное снижение ОФВ1 22,33 % для монтелукаста по сравнению с 32,40 % для плацебо; время до восстановления в пределах 5 % от исходного ОФВ1 составило 44,22 минуты по сравнению с 60,64 минуты). Этот эффект был последовательным на протяжении 12-недельного периода исследования. Снижение БФН также было продемонстрировано в коротком исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет (максимальное снижение ОФВ1 18,27 % по сравнению с 26,11 %; время до восстановления в пределах 5 % от исходного ОФВ1 составило 17,76 минут по сравнению с 27,98 минут). Эффект в обоих исследованиях был продемонстрирован к концу интервала дозирования препарата (1 раз в сутки).

У пациентов с чувствительностью к аспирину, получавших одновременно ингаляционные и/или пероральные кортикостероиды, лечение монтелукастом, по сравнению с плацебо, приводило к значительному улучшению контроля астмы (изменение от исходного показателя ОФВ1 8,55 % по сравнению с -1,74 % и изменение от исходного в снижении общего

применения β -агониста -27,78 % по сравнению с 2,09 %).

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро абсорбируется после перорального применения. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 мг, средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 3 часа (T_{max}) после применения препарата взрослыми натошак. Биодоступность при пероральном применении в среднем составляет 64 %. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность при пероральном применении и на C_{max} . Для таблеток жевательных, по 5 мг, C_{max} достигалась через 2 часа после приема натошак у взрослых. Биодоступность при пероральном применении в среднем составляла 73 % и снижалась до 63 % при приеме со стандартной пищей.

После приема натошак таблеток жевательных, по 4 мг, детьми в возрасте от 2 до 5 лет, C_{max} достигалась через 2 часа после приема препарата. Среднее значение C_{max} (66%) более высокое, а среднее C_{min} более низкое, чем у взрослых после приема таблетки в дозе 10 мг.

Безопасность и эффективность были подтверждены в клинических исследованиях при применении таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг, жевательных таблеток 4 мг и 5 мг независимо от приема пищи.

Распределение

Монтелукаст на более чем 99 % связывается с белками плазмы крови. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8–11 литров. Исследования на крысах 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 при применении терапевтических доз концентрации метаболитов монтелукаста в плазме крови – ниже предела обнаружения при равновесном состоянии у взрослых и детей.

In vitro исследования на микросомах печени человека указывают на то, что цитохромы P450 3A4, 2A6, 2C8 и 2C9 принимают участие в метаболизме монтелукаста. По результатам дополнительных исследований микросом печени человека *in vitro*, терапевтические концентрации монтелукаста в плазме крови не ингибируют цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Роль метаболитов в терапевтическом эффекте монтелукаста – минимальная.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет, в среднем, 45 мл/мин. После перорального применения радиоактивно меченого монтелукаста 86 % радиоактивности выводится в течение 5 дней с калом и <0,2 % – с мочой. Учитывая биодоступность монтелукаста после перорального применения, это указывает на то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся, практически полностью, с желчью.

В ряде исследований, период полувыведения монтелукаста колебался от 2,7 до 5,5 часов у здоровых молодых людей. Фармакокинетика монтелукаста почти линейна для пероральных доз до 50 мг. Никакой разницы в фармакокинетике не было отмечено между приемом препарата утром или вечером. При однократном приеме дозировки 10 мг монтелукаста в сутки, наблюдается небольшое накопление исходного препарата в плазме (\square 14%).

Особенности у различных групп пациентов

Нет необходимости в коррекции дозы у лиц пожилого возраста или пациентов с нарушениями 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.

Фармакокинетические исследования показывают, что профили концентрации монтелукаста в плазме крови после применения жевательных таблеток 4 мг у педиатрических пациентов 2 – 5 лет и жевательных таблеток 5 мг у педиатрических пациентов 6 – 14 лет схожи с профилем концентрации монтелукаста в плазме крови для таблеток, покрытых оболочкой 10 мг, у взрослых пациентов. Таким образом, жевательные таблетки 5 мг должны быть использованы у педиатрических пациентов 6 – 14 лет и жевательные таблетки 4 мг у педиатрических пациентов 2 – 5 лет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сингуляр показан для лечения астмы (как дополнительная терапия) у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с персистирующей астмой от легкой до умеренной степени тяжести, которая недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов, а также у которых применение β -агонистов короткого действия «по необходимости» не обеспечивает достаточного клинического контроля астмы.

Сингуляр также может быть терапией выбора вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с персистирующей астмой легкой степени тяжести, у которых за последнее время не было серьезных приступов астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, а также у больных, которые не способны использовать ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Сингуляр также показан для профилактики астмы у детей в возрасте от 2 лет, у которых доминирующим компонентом является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Таблетки для приема внутрь, нужно жевать перед проглатыванием.

Этот препарат ребенок должен принимать только под строгим присмотром взрослых. Для детей, которые не могут жевать таблетку, препарат выпускается в форме гранул.

Таблетки жевательные в дозировке по 4 мг предназначены для применения у детей в возрасте от 2 до 5 лет по одной жевательной таблетке (4 мг) в сутки, вечером. Сингуляр следует принимать за 1 час до приема пищи или через 2 часа после еды. Нет необходимости в коррекции дозы в этой возрастной группе. Препарат Сингуляр в лекарственной форме таблетки жевательные по 4 мг не рекомендован в возрасте до 2 лет.

Общие рекомендации.

Терапевтическое воздействие препарата Сингуляр на показатели контроля бронхиальной астмы развивается в течение 1 дня. Пациентам/родителям/опекунам следует сообщить, что необходимо принимать препарат Сингуляр, даже если удалось достичь контроля астмы, а также в периоды ухудшения течения астмы.

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

Сингуляр как терапия выбора вместо низких доз ингаляционных кортикостероидов при

персистирующей астме легкой степени тяжести.

Монтелукаст не рекомендован как монотерапия для пациентов с персистирующей астмой умеренной степени тяжести. Применение монтелукаста как альтернативной терапии 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, и которые не способны использовать ингаляционные кортикостероиды (см. раздел «Показания к применению»). Персистирующая астма легкой степени тяжести определена как возникновение симптомов астмы чаще, чем 1 раз в неделю, но реже, чем 1 раз в день, возникновение ночных симптомов чаще, чем 2 раза в месяц, но реже, чем 1 раз в неделю, нормальная функция легких в периодах между эпизодами. Если к контрольному посещению не удалось достичь достаточного контроля астмы (обычно на протяжении 1 месяца), следует рассмотреть необходимость в дополнительной или другой противовоспалительной терапии, основываясь на последовательной системе лечения астмы. Следует периодически оценивать состояние пациентов относительно контроля астмы.

Сингуляр как профилактика астмы у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет, у которых основным компонентом астмы является бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой.

У пациентов в возрасте от 2 до 5 лет бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, может быть основным проявлением персистирующей астмы, при которой требуется применение ингаляционных кортикостероидов. Состояние пациентов следует оценить через 2–4 недели лечения монтелукастом. Если достаточного ответа не достигнуто, следует рассмотреть вопрос о дополнительной или другой терапии.

Лечение препаратом Сингуляр в зависимости от других методов лечения астмы

Если к терапии ингаляционными кортикостероидами добавляется лечение препаратом Сингуляр, то ингаляционные кортикостероиды не могут быть резко отменены (см. раздел «Меры предосторожности»).

Таблетки жевательные в дозировке по 4 мг предназначены для применения у детей в возрасте от 2 до 5 лет.

Таблетки жевательные в дозировке по 4 мг не применяются у детей до 2х лет. Безопасность и эффективность жевательных таблеток Сингуляр 4 мг у детей в возрасте до 2х лет не установлены.

Сингуляр жевательные таблетки 5 мг применяются у детей от 6 до 14 лет.

В случае пропуска очередного приема препарата пациент должен принять следующую дозу препарата в обычное время. Пациент не должен принимать две дозы подряд.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монтелукаст применялся в клинических исследованиях у пациентов с персистирующей астмой:

- таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 мг, – приблизительно у 4 000 пациентов в возрасте 15 лет и старше;
- таблетки жевательные по 5 мг – приблизительно у 1 750 детей в возрасте от 6 до 14 лет;
- таблетки жевательные по 4 мг – у 851 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет.

Монтелукаст оценивался в клиническом исследовании у пациентов с интермиттирующей астмой:

- гранулы и жевательные таблетки по 4 мг – у 1 038 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет.

В ходе клинических исследований о следующих побочных реакциях на препарат сообщалось часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у пациентов, получавших лечение монтелукастом, а также с большей частотой, чем у пациентов, получавших лечение плацебо:

Класс систем органов	Взрослые пациенты, 15 лет и старше (два 12-недельных исследования; n=795)	Дети, от 6 до 14 лет, (одно 8-недельное исследование, n=201; два 56-недельных исследования, n=615)	Дети, от 2 до 5 лет, (одно 12-недельное исследование, n=461; одно 48-недельное исследование, n=278)
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	головная боль	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	абдоминальная боль		абдоминальная боль
Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата			жажда

В клинических исследованиях при длительном лечении на протяжении 2 лет с участием небольшого количества взрослых пациентов и на протяжении 12 месяцев с участием детей в возрасте от 6 до 14 лет профиль безопасности не менялся.

В общем, 502 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет получали лечение монтелукастом на протяжении, как минимум, 3 месяцев, 338 – на протяжении 6 месяцев и более, 534 – на протяжении 12 месяцев и более. При продлении лечения профиль безопасности у этих пациентов не менялся.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

О следующих побочных реакциях сообщалось в ходе постмаркетингового применения; реакции указаны согласно классам систем органов и специальным терминам побочных реакций. Частота определена по соответствующим клиническим исследованиям.

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции верхних отделов респираторного тракта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – повышение склонности к кровотечению, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; очень редко – эозинофильная инфильтрация печени.

Нарушения со стороны психики: нечасто – патологические сны, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, возбужденное состояние, ажитация, включая агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство и тремор*); редко - ухудшение памяти, обсессивно-компульсивные симптомы, нарушение внимания; очень редко – галлюцинации, дисфемия (заикание), дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), тик.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, сонливость, парестезии/гипестезия, судороги.

Нарушения со стороны сердца: редко – сердцебиение.

Нарушения со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – носовое кровотечение; очень редко – синдром Черджа – Стросса, легочная эозинофилия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота; нечасто – сухость во рту, диспепсия.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение уровней трансаминаз

(АЛТ, АСТ) в сыворотке крови; очень редко – гепатит (включая холестатический, гепатоцеллюлярный, а также смешанное поражение печени).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь; нечасто – кровоподтеки, крапивница, зуд; редко – ангионевротический отек; очень редко – узловатая эритема, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы.

Нарушения со стороны мочевыводящей системы: энурез у детей.

Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата: часто – пирексия; нечасто – астения/утомляемость, недомогание, отек.

* - редко

При появлении перечисленных побочных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет специальной информации о лечении передозировки монтелукастом. В длительных исследованиях относительно астмы монтелукаст назначали в дозах до 200 мг/сут взрослым пациентам на протяжении 22 недель, а в коротких исследованиях – в дозах до 900 мг/сут на протяжении около 1 недели, что не сопровождалось клинически выраженными побочными реакциями.

Были сообщения об острой передозировке монтелукаста в ходе постмаркетингового применения и клинических исследований. Они включают сообщения о применении взрослыми и детьми дозы 1 000 мг (приблизительно 61 мг/кг у ребенка в возрасте 42 месяцев). Наблюдавшиеся клинические и лабораторные изменения были сопоставимы с профилем безопасности у взрослых и детей. В большинстве случаев передозировки побочных реакций не возникало. Наиболее часто возникавшие побочные реакции были сопоставимы с профилем безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить непоглотенный материал из желудочно-кишечного тракта, применить клинический мониторинг и назначить поддерживающую терапию, если требуется. Неизвестно, выводится ли монтелукаст из организма при проведении перитонеального диализа или гемодиализа.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Пациенты/родители/опекуны должны знать, что монтелукаст для перорального применения не используется для лечения острых приступов астмы, а также что они должны всегда иметь при себе соответствующий препарат экстренной помощи. При остром приступе следует использовать ингаляционные β -агонисты короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться с доктором, если они нуждаются в большем количестве β -агониста короткого действия, чем обычно.

Монтелукаст не должен резко заменять ингаляционные или пероральные кортикостероиды.

Нет данных, подтверждающих, что доза пероральных кортикостероидов может быть снижена при одновременном применении монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих лечение антиастматическими препаратами,

включая монтелукаст, может возникать системная эозинофилия, иногда с клиническими проявлениями васкулита, характерного для синдрома Черджа – Стросса (состояние, при котором часто проводится лечение системными кортикостероидами). Эти случаи часто, но не всегда, были связаны со снижением дозы или отменой перорального кортикостероида. Хотя причинная связь с применением антагонистов лейкотриеновых рецепторов не установлена, врачи должны помнить о возможности возникновения у пациентов эозинофилии, васкулярной сыпи, ухудшения легочных симптомов, кардиологических осложнений и/или нейропатии. Пациентов, у которых возникли эти симптомы, следует повторно обследовать и пересмотреть их схему лечения.

У пациентов с аспирином-чувствительной астмой лечение монтелукастом не отменяет необходимости избегать применения аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств.

В состав препарата Сингуляр входит аспартам – источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны знать, что каждая жевательная таблетка по 4 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,674 мг фенилаланина в 1 дозе.

Сообщалось о случаях нейропсихиатрических нарушений у взрослых, подростков и детей, принимающих монтелукаст (см. раздел «Побочные действия»). Пациенты/родители/опекуны и врачи должны знать о психоневрологических проявлениях. Пациенты и/или лица, обеспечивающие уход, родители/опекуны должны быть проинструктированы уведомлять своего врача в случае возникновения таких изменений. Врачи должны тщательно оценить риски и преимущества продолжения лечения препаратом Сингуляр в случае возникновения подобных нарушений.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 дозе (т.е. практически «не содержит» натрия).

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность.

Канцерогенность: Монтелукаст натрия не был канцерогенным при пероральном приеме до 200 мг / кг / сутки в 106-недельном исследовании на крысах или в пероральных дозах до 100 мг / кг / сутки в 92-недельном исследовании на мышах. Эти дозы эквивалентны 1000 раз и в 500 раз превышают рекомендуемые дозы для взрослого человека.

Репродуктивность: В исследованиях с самцами крыс, получавших перорально дозы до 800 мг / кг / сутки или для самок крыс с учетом доз до 100 мг / кг / сутки не было влияния на фертильность и репродуктивность. Эти дозы эквивалентны соответственно в 4000 и 500 раз выше рекомендуемых доз для взрослого человека.

Имеющиеся данные из опубликованных проспективных и ретроспективных когортных исследований с использованием монтелукаста у беременных женщин, оценивающих основные врожденные дефекты у детей, не выявили риска, связанного с приемом монтелукаста. Доступные исследования имеют методологические ограничения, включая небольшой размер выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и противоречивые группы сравнения.

Сингуляр можно применять в период беременности только в случае крайней необходимости. Все беременности имеют фоновый риск врожденного дефекта, потери или других неблагоприятных исходов.

Кормление грудью. В исследованиях на крысах продемонстрировано, что монтелукаст проникает в молоко. Неизвестно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко у женщин. Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка должны учитываться наряду с клинической потребностью матери в Сингуляре и любые возможные неблагоприятные воздействия на грудного ребенка от Сингуляра или от основного состояния матери.

Сингуляр можно применять в период кормления грудью только в тех случаях, если его

применение является безусловно необходимым.

Исследования на животных не указывают на вредное воздействие на беременность или развитие эмбриона / плода.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не ожидается, что монтелукаст будет влиять на способность пациента управлять автотранспортом или механизмами. Однако в редких случаях сообщалось о сонливости или головокружении.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Площадь под кривой концентрации в плазме крови (AUC) монтелукаста 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 мощным ингибитором CYP 2C8. 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*. Поэтому не ожидается, что монтелукаст будет значительно влиять на метаболизм препаратов, метаболизирующихся посредством этого фермента (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид)

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом CYP 2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинических исследований взаимодействий с препаратами, в которых изучалось применение монтелукаста и гемфиброзила (ингибитор CYP 2C8 и 2C9) продемонстрировали, что гемфиброзил усиливает системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. При совместном применении гемфиброзила и других потенциальных ингибиторов CYP 2C8, не требуется коррекция дозы монтелукаста, но следует принимать во внимание возможность возрастания побочных реакций.

Исходя из данных *in vitro*, не предполагается возникновение клинически важных взаимодействий с менее мощными ингибиторами CYP 2C8 (например, триметоприм). При одновременном применении монтелукаста с итраконазолом (мощным ингибитором CYP 3A4) не наблюдается значимого усиления системной экспозиции монтелукаста.

УПАКОВКА

По 14 жевательных таблеток по 4 мг в блистере.

1 или 2 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке в защищенном от влаги и света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать после окончания срока хранения.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды (адрес: Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нидерланды /
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands).

ИНФОРМАЦИЯ О ВЛАДЕЛЬЦЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20, 6006 Люцерн, Швейцария/
Organon Central East GmbH, Weyrstrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland.