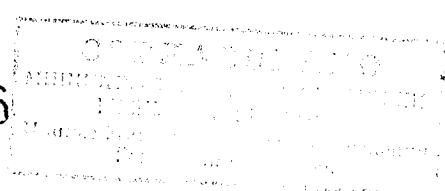
**по медицинскому применению лекарственного средства****Торговое название препарата: СИНГЛОН®****Международное непатентованное название (МНН):**  
монтелукаст (monteluckast)**Форма выпуска:** таблетки жевательные**Состав****Каждая таблетка жевательная 4 мг содержит:****Действующее вещество:** монтелукаст – 4 мг (в виде монтелукаста натрия 4,16 мг)**Вспомогательные вещества:** маннит, целлюлоза микрокристаллическая 101, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, порошок, аспартам, железа оксид желтый (E 172), магния стеарат.**Каждая таблетка жевательная 5 мг содержит:****Действующее вещество:** монтелукаст – 5 мг (в виде монтелукаста натрия 5,20 мг)**Вспомогательные вещества:** маннит, целлюлоза микрокристаллическая 101, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, ароматизатор вишневый, порошок, аспартам, железа оксид желтый (E 172), магния стеарат.**Описание****Таблетки жевательные 4 мг**

Жевательные таблетки почти овальной формы, двояковыпуклые, светло-желтого цвета, длиной около 11 мм, шириной около 8 мм. Допустимы вкрапления более темного цвета. На одной стороне — гравировка «R13».

**Таблетки жевательные 5 мг**

Жевательные таблетки круглые, двояковыпуклые, светло-желтого цвета, диаметром около 10 мм. Допускаются вкрапления более темного цвета. На одной стороне — гравировка «R14».

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.**Код АТХ:** R03DC03**Фармакологические свойства****Фармакодинамика****Механизм действия**Цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) являются сильными воспалительными эйкозаноидами, которые высвобождаются из различных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проагматические медиаторы связываются с рецепторами цистеиниловых лейкотриенов (CysLT), которые находятся в дыхательных путях человека и отвечают за их реактивность, в том числе бронхоспазм, секрецию слизистой, повышенную проницаемость сосудов, а также миграцию эозинофилов.Монтелукаст представляет собой активное при приеме внутрь вещество, которое с высоким сродством и селективностью связывается с рецепторами CysLT<sub>1</sub>.



### Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях монтелукаст препятствует бронхоспазму, вызванному ингаляцией LTD<sub>4</sub>, даже в таких низких дозах, как 5 мг. Бронходилатация наблюдалась в течение двух часов после приема внутрь. Эффект бронходилатации, вызванный бета-адреномиметиками, дополнял эффект бронходилатации, вызванный монтелукастом. Лечение монтелукастом подавляло как ранний, так и поздний бронхоспазм, вызванный действием антигена. Монтелукаст уменьшал количество эозинофилов в периферической крови у взрослых пациентов и детей по сравнению с плацебо. В отдельном исследовании лечение монтелукастом приводило к значительному уменьшению количества эозинофилов в дыхательных путях (при определении в мокроте). У взрослых пациентов и детей в возрасте от 2 до 14 лет монтелукаст улучшал клинический контроль бронхиальной астмы и уменьшал количество эозинофилов в периферической крови по сравнению с плацебо.

В исследованиях у взрослых монтелукаст в дозе 10 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо показал достоверное улучшение утренних показателей форсированного объема выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) (изменение на 10,4% против 2,7% по сравнению с исходным значением), утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) (изменение на 24,5 л/мин против 3,3 л/мин по сравнению с исходным значением) и достоверное уменьшение суммарного использования бета-адреномиметиков (изменение на -26,1% против -4,6% по сравнению с исходным значением). Улучшение дневных и ночных симптомов бронхиальной астмы, согласно самооценке пациентами, было достоверно лучше, чем при назначении плацебо.

Исследования у взрослых показали способность монтелукаста дополнять клинический эффект ингаляционных глюкокортикостероидов (изменение в % от исходного значения для ингаляционного беклометазона в сочетании с монтелукастом в сравнении с беклометазоном соответственно, для ОФВ<sub>1</sub>: 5,43% против 1,04%; использования бета-адреномиметиков: - 8,70% против 2,64%). По сравнению с ингаляционным беклометазоном (200 мкг два раза в сутки с использованием спейсера), монтелукаст продемонстрировал более быстрый первоначальный ответ, хотя в 12-недельном исследовании беклометазон обеспечивал в среднем более выраженный лечебный эффект (изменение в % от исходного значения для монтелукаста в сравнении с беклометазоном соответственно, для ОФВ<sub>1</sub>: 7,49% против 13,3%; использования бета-адреномиметиков: -28,28% против -43,89%). Тем не менее, по сравнению с беклометазоном значительная доля пациентов, получавших монтелукаст, достигли сходной клинической эффективности (например, у 50% пациентов, получавших беклометазон, отмечено улучшение ОФВ<sub>1</sub> приблизительно на 11% или более по сравнению с исходным значением, в то время как около 42% пациентов, получавших монтелукаст, достигли аналогичных показателей).

В плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет продолжительностью 12 недель монтелукаст в дозе 4 мг один раз в сутки улучшал показатели контроля бронхиальной астмы по сравнению с плацебо, независимо от сопутствующей базисной терапии (глюкокортикостероиды или кромогликат натрия при назначении ингаляционно или через небулайзер). Шестьдесят процентов пациентов не получали никакой другой базисной терапии. Монтелукаст улучшал дневные (в том числе кашель, одышку, затрудненное дыхание и ограничение физической активности) и ночные симптомы по сравнению с плацебо. Монтелукаст также уменьшал потребность в бета-адреномиметиках короткого действия и глюкокортикостероидах быстрого действия для купирования обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших монтелукаст, было отмечено большее количество дней без бронхиальной астмы, чем у пациентов, получавших плацебо. Лечебный эффект был достигнут после первой дозы.



В плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет с легкой бронхиальной астмой и эпизодическими обострениями продолжительностью 12 месяцев монтелукаст в дозе 4 мг один раз в сутки достоверно ( $p \leq 0,001$ ) уменьшал количество эпизодов обострения бронхиальной астмы в год по сравнению с плацебо (1,60 эпизодов обострения против 2,34 эпизодов обострения соответственно) [эпизод обострения определяли как наличие дневных симптомов, требующих назначения бета-адреномиметиков или глюкокортикостероидов (системных или ингаляционных)  $\geq 3$  дней подряд, или госпитализация по поводу бронхиальной астмы]. Количество эпизодов бронхиальной астмы в год уменьшилось на 31,9%, 95% ДИ от 16,9 до 44,1.

В плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с интермиттирующей бронхиальной астмой, но без персистирующей бронхиальной астмы, монтелукаст назначали на протяжении 12 месяцев, либо в дозе 4 мг один раз в сутки, либо курсами продолжительностью 12 суток, начинавшимися при появлении симптомов интермиттирующей бронхиальной астмы. Существенных различий между пациентами, получавшими монтелукаст в дозе 4 мг или плацебо, в отношении количества эпизодов бронхиальной астмы, развивавшихся до приступа бронхиальной астмы, определяемом как эпизод бронхиальной астмы, требующей использования ресурсов здравоохранения, таких как незапланированный визит ко врачу, посещение отделения неотложной помощи или больницы, или назначения глюкокортикостероидов внутрь, внутривенно или внутримышечно, не наблюдалось.

В исследовании у детей в возрасте от 6 до 14 лет продолжительностью 8 недель монтелукаст в дозе 5 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо достоверно улучшал показатели функции внешнего дыхания (изменение  $ОФВ_1$  на 8,71% против 4,16% по сравнению с исходным значением; изменение утренней ПСВ на 27,9 л/мин против 17,8 л/мин по сравнению с исходным значением) и уменьшал потребность в бета-адреномиметиках короткого действия (изменение -11,7% против +8,2% по сравнению с исходным значением).

В сравнительном исследовании эффективности монтелукаста и ингаляционного флутиказона в отношении контроля бронхиальной астмы у детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой персистирующей бронхиальной астмой продолжительностью 12 месяцев монтелукаст не уступал флутиказону в отношении увеличения количества дней без симптомов бронхиальной астмы. В среднем за 12 месяцев периода лечения количество дней без симптомов бронхиальной астмы увеличилось с 61,6% до 84,0% в группе монтелукаста и с 60,9% до 86,7% в группе флутиказона. Разница между группами (среднее увеличение количества дней без симптомов бронхиальной астмы, определенное методом наименьших квадратов) была статистически значимой (-2,8 при 95% ДИ от -4,7 до -0,9), но в пределах заранее установленного диапазона не меньшей клинической эффективности. Как монтелукаст, так и флутиказон в течение периода лечения продолжительностью 12 месяцев также улучшали контроль бронхиальной астмы в отношении следующих вторичных переменных:

- $ОФВ_1$  увеличился с 1,83 до 2,09 л в группе монтелукаста и с 1,85 до 2,14 л в группе флутиказона. Разница между группами (среднее увеличение  $ОФВ_1$ , определенное методом наименьших квадратов) составила -0,02 л при 95% ДИ от -0,06 до 0,02. Среднее увеличение  $ОФВ_1$  в процентном выражении по отношению к исходному значению составило 0,6% в группе монтелукаста и 2,7% в группе флутиказона. Разница между группами в процентных значениях  $ОФВ_1$  (среднее увеличение, определенное методом наименьших квадратов) была статистически значимой: -2,2% при 95% ДИ от -3,6 до -0,7.
- Количество дней, в течение которых применялись бета-адреномиметики, уменьшилось с 38,0 % до 15,4% в группе монтелукаста и с 38,5% до 12,8% в группе

флутиказона. Различие в количестве дней (в %), в течение которых применялись бета-адреномиметики, между группами (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов) составило 2,7 при 95% ДИ от 0,9 до 4,5.

- Количество пациентов с приступами бронхиальной астмы (приступ бронхиальной астмы определяли как период ухудшения симптомов бронхиальной астмы, требующий приема системных глюкокортикостероидов, незапланированного посещения врача или отделения неотложной помощи или госпитализации) составило 32,2% пациентов в группе монтелукаста и 25,6% пациентов в группе флутиказона; отношение шансов составило 1,38 при 95% ДИ от 1,04 до 1,84, что было статистически значимым.
- Количество пациентов, которым в течение периода исследования назначались системные (преимущественно пероральные) глюкокортикостероиды, составило 17,8% пациентов в группе монтелукаста и 10,5% пациентов в группе флутиказона. Среднее различие между группами, определенное методом наименьших квадратов, составило 7,3% при 95% ДИ от 2,9 до 11,7.

В исследовании у взрослых пациентов продолжительностью 12 недель было продемонстрировано достоверное уменьшение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> составило 22,33% для монтелукаста против 32,40% для плацебо; время восстановления исходного ОФВ<sub>1</sub> ±5% составило 44,22 минут для монтелукаста против 60,64 минут для плацебо). Данный эффект оставался неизменным в течение всех 12 недель. Уменьшение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, также было показано в краткосрочном исследовании у детей в возрасте от 6 до 14 лет (максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> составило 18,27% для монтелукаста против 26,11% для плацебо; время восстановления исходного ОФВ<sub>1</sub> ±5% составило 17,76 минут для монтелукаста против 27,98 минут для плацебо). Эффект в обоих исследованиях достигался в конце интервала между приемами лекарственного препарата один раз в сутки.

У пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину и одновременно получающих терапию ингаляционными и/или пероральными глюкокортикостероидами, терапия монтелукастом в сравнении с плацебо приводила к достоверному улучшению контроля симптомов бронхиальной астмы (изменение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным значением составило 8,55% против -1,74%; уменьшение общей потребности в бета-адреномиметиков составило -27,78% против 2,09% по сравнению с исходным значением).

#### *Фармакокинетика*

##### *Всасывание*

Монтелукаст быстро всасывается после приема внутрь. Для таблеток 10 мг, покрытых плёночной оболочкой, средняя пиковая концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через три часа ( $T_{max}$ ) после приема препарата натощак взрослыми пациентами. Средняя биодоступность после приема внутрь составляет 64%. Обычная пища не влияет на биодоступность после приема внутрь и  $C_{max}$ . Безопасность и эффективность были показаны в клинических исследованиях, в которых таблетки 10 мг, покрытые плёночной оболочкой, назначали без учета времени приема пищи.

Для таблетки жевательной 5 мг  $C_{max}$  достигается в течении двух часов после приема натощак взрослыми пациентами. Средняя биодоступность после приема внутрь составляет 73% и уменьшается до 63% после приема обычной пищи.

После назначения жевательных таблеток 4 мг натощак детям в возрасте от 2 до 5 лет  $C_{max}$  достигается через 2 часа после приема. Средняя  $C_{max}$  на 66% выше, а средняя  $C_{min}$  - ниже, чем у взрослых, получавших таблетки 10 мг.

##### *Распределение*



Монтелукаст более чем на 99% связывается с белками плазмы. Объем распределения монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8-11 литров. Исследования на крысах с меченым радиоизотопом монтелукастом показывают, что проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер минимально. Кроме того, концентрация радиоактивной метки в течение 24 часов после введения дозы во всех остальных тканях была минимальной.

#### Биотрансформация

Монтелукаст активно метаболизируется. В исследованиях с терапевтическими дозами концентрация метаболитов монтелукаста в плазме крови в равновесном состоянии находится ниже порога определения у взрослых и детей.

Цитохром P450 2C8 является основным ферментом, участвующим в метаболизме монтелукаста. Кроме того, незначительный вклад могут вносить изоферменты CYP3A4 и 2C9, хотя было показано, что итраконазол, ингибитор изофермента CYP3A4, не вызывает изменений фармакокинетических параметров монтелукаста у здоровых людей, которые получали монтелукаст в дозе 10 мг в сутки. На основании результатов исследований *in vitro* в микросомах печени человека можно сделать вывод, что терапевтическая концентрация монтелукаста в плазме крови не ингибирует цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Вклад метаболитов монтелукаста в его терапевтический эффект минимален.

#### Выведение

Средний клиренс монтелукаста из плазмы крови у здоровых взрослых составляет 45 мл/мин. После приема внутрь меченого радиоизотопом монтелукаста 86% радиоактивности обнаруживались в кале в течение 5 дней и <0,2% – в моче. В сочетании с оценками биодоступности монтелукаста после приема внутрь это означает, что монтелукаст и его метаболиты выводятся почти исключительно с желчью.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Коррекции дозы у пожилых или у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью не требуется. Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. В связи с тем, что монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, ожидается, что коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не потребуется. Данных о фармакокинетике монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (количество баллов по шкале Чайлд-Пью > 9) не получено.

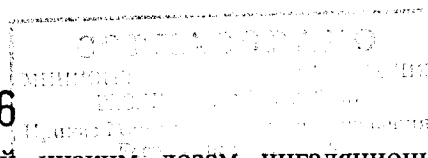
При назначении высоких доз монтелукаста (в 20 и 60 раз превышающих рекомендуемую дозу для взрослых) наблюдалось снижение концентрации теофиллина в плазме крови. Этот эффект не отмечался при назначении рекомендуемой дозы 10 мг один раз в сутки.

#### **Показания к применению**

**Синглон**, таблетки жевательные 4 мг, показаны для применения у детей в возрасте от 2 до 5 лет.

**Синглон**, таблетки жевательные 5 мг, показаны для применения у детей в возрасте от 6 до 14 лет.

Препарат **Синглон** показан для лечения бронхиальной астмы в качестве дополнительной терапии у пациентов с легкой и среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой, которые не достигают надлежащего контроля на фоне ингаляционных глюкокортикостероидов, и у которых применяемые по потребности бета-адреномиметики короткого действия не в состоянии обеспечить достаточный клинический контроль бронхиальной астмы.



Препарат **Синглон** также может быть альтернативой низким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой, без серьезных приступов бронхиальной астмы в недавнем времени, которые требовали назначения системных глюкокортикостероидов при невозможности использовать ингаляционные глюкокортикостероиды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препарат **Синглон** также показан для профилактики приступов бронхиальной астмы, когда преобладающим компонентом является бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Беременность

В исследованиях на животных не выявлено вредного воздействия на течение беременности или развитие эмбриона/ плода.

Ограниченная информация из доступных баз данных по беременности не дает оснований полагать о наличии причинно-следственной связи между монтелукастом натрия и пороками развития (т.е. аномалиями развития конечностей), которые были в редких случаях зарегистрированы в различных странах мира в рамках постмаркетингового применения.

Препарат **Синглон** можно принимать во время беременности только в случае явной необходимости.

#### Грудное вскармливание

Исследования на крысах показали, что монтелукаст проникает в молоко. Неизвестно, проникает ли монтелукаст в грудное молоко женщин.

Препарат **Синглон** можно назначать кормящим матерям только в случае явной необходимости.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозы

#### *Дети*

##### *Таблетки жевательные 5 мг:*

Доза для детей в возрасте 6-14 лет составляет одну таблетку жевательную 5 мг в сутки, которую следует принимать в вечернее время. Коррекции дозы в данной возрастной группе не требуется.

##### *Таблетки жевательные 4 мг:*

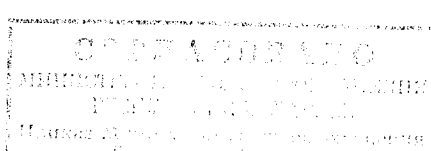
Доза для детей в возрасте 2-5 лет составляет одну таблетку жевательную 4 мг в сутки, которую следует принимать в вечернее время. Коррекции дозы в данной возрастной группе не требуется.

#### *Дети младше 2 лет:*

Препарат **Синглон**, таблетки жевательные 4 мг, не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 2 лет.

#### *Общие рекомендации:*

Терапевтическое действие монтелукаста на параметры контроля бронхиальной астмы развивается в течение одного дня. Пациентам следует рекомендовать продолжать принимать



монтелукаст даже в период контроля бронхиальной астмы, а также в периоды обострения бронхиальной астмы.

#### *Особые группы пациентов*

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью легкой и средней тяжести не требуется. Данных для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не получено. Доза для пациентов мужского и женского пола одинакова.

#### *Препарат Синглон в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов при легкой персистирующей бронхиальной астме:*

Монтелукаст не рекомендуется применять в качестве монотерапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой средней тяжести. Использование монтелукаста в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой следует рассматривать только для пациентов без серьезных приступов бронхиальной астмы в недавнем времени, которые требовали назначения системных глюкокортикостероидов при невозможности использовать ингаляционные глюкокортикостероиды (см. раздел «Показания к применению»). Легкая персистирующая бронхиальная астма определяется как наличие симптомов бронхиальной астмы более, чем один раз в неделю, но менее, чем один раз в день, наличие ночных симптомов более, чем два раза в месяц, но менее, чем один раз в неделю, нормальная функция легких в период между эпизодами бронхиальной астмы. Если при последующем наблюдении (обычно в течение одного месяца) удовлетворительный контроль бронхиальной астмы не достигается, следует оценить потребность в назначении дополнительной или другой противовоспалительной терапии, основанной на ступенчатой системе терапии бронхиальной астмы. Контроль бронхиальной астмы должен регулярно оцениваться.

#### *Препарат Синглон, таблетки жевательные 4 мг, в качестве профилактики приступов бронхиальной астмы у детей в возрасте от 2 до 5 лет, когда преобладающим компонентом является бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой.*

У детей в возрасте от 2 до 5 лет бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может быть преобладающим проявлением персистирующей бронхиальной астмы, которая требует назначения ингаляционных глюкокортикостероидов. После начала терапии монтелукастом следует провести повторное обследование через 2-4 недели. При недостаточной эффективности следует оценить показания к назначению дополнительных препаратов или других видов лечения.

#### *Лечение препаратом Синглон по отношению к другим препаратам для лечения бронхиальной астмы.*

Если препарат **Синглон** используется в качестве дополнительной терапии для ингаляционных глюкокортикостероидов, не следует резко заменять им ингаляционные глюкокортикостероиды (см. раздел «Меры предосторожности»).

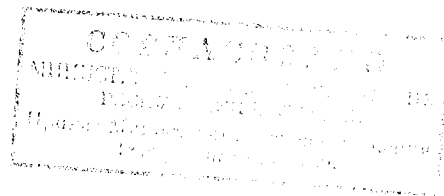
Другие лекарственные препараты (таблетки, покрытые плёночной оболочкой), содержащие 10 мг монтелукаста, выпускаются для взрослых и детей 15 лет и старше.

#### *Применение у детей*

Применение препарата **Синглон**, таблетки жевательные, не рекомендовано у детей младше 2 лет из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата в этой возрастной группе.

Для детей в возрасте от 6 до 14 лет выпускаются таблетки жевательные 5 мг.

Для детей в возрасте от 2 до 5 лет выпускаются таблетки жевательные 4 мг.



### Способ применения

Для приема внутрь. Перед проглатыванием таблетки должны быть разжёваны. Что касается взаимосвязи приема препарата и пищи, препарат Синглон необходимо принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Это лекарственное средство следует давать ребенку под наблюдением взрослых. Данное лекарственное средство нельзя давать детям, которые не умеют или не могут принимать таблетки жевательные. Препарат не рекомендован для применения у детей в возрасте младше 2 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 следующим образом оценивали в клинических исследованиях с вовлечением пациентов с персистирующей бронхиальной астмой:

- таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг - примерно у 4000 взрослых пациентов и подростков в возрасте 15 лет и старше
- таблетки жевательные 5 мг - примерно у 1750 детей в возрасте от 6 до 14 лет,
- таблетки жевательные 4 мг - у 851 детей в возрасте от 2 до 5 лет.

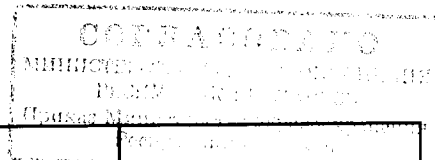
Монтелукаст следующим образом оценивали в клиническом исследовании у пациентов с интермиттирующей бронхиальной астмой:

- 4 мг гранулы и таблетки жевательные - у 1038 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет

Следующие связанные с препаратом нежелательные реакции в клинических исследованиях были зарегистрированы часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) у пациентов, получавших монтелукаст, и отмечались с большей частотой, чем у пациентов, получавших плацебо:

Класс систем органов	Взрослые пациенты и подростки в возрасте 15 лет и старше  (два 12-недельных исследования; n=795)	Педиатрические пациенты в возрасте от 6 до 14 лет  (одно 8-недельное исследование; n=201)  (два 56-недельных исследования; n=615)	Педиатрические пациенты в возрасте 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	боль в животе		боль в животе
Общие расстройства и			жажда





нарушения в месте введения			
----------------------------	--	--	--

При длительном лечении в клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов продолжительностью до 2 лет для взрослых и до 12 месяцев для детей в возрасте от 6 до 14 лет профиль безопасности не изменялся.

В совокупности 502 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет получали монтелукаст не менее 3 месяцев, 338 детей - в течение 6 месяцев или дольше, и 534 пациента - в течение 12 месяцев или дольше. При длительном лечении профиль безопасности у этих пациентов не изменялся.

#### *Постмаркетинговое применение*

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время постмаркетингового применения, перечислены в таблице ниже по классам систем органов и специальной терминологии нежелательных явлений. Частотные категории оценивались на основании соответствующих клинических исследований.

<b>Класс систем органов</b>	<b>Нежелательные явления</b>	<b>Частотная категория*</b>
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей†	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	повышение склонности к кровотечению	Редко
	тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции	Нечасто
	эозинофильная инфильтрация печени	Очень редко
Нарушения психики	необычные сновидения (включая кошмары), бессонница, сомнамбулизм, тревожность, беспокойство (в том числе агрессивное поведение или враждебность), депрессия, психомоторное возбуждение (включая раздражительность, неусидчивость, тремор <sup>§</sup> )	Нечасто
	нарушение внимания, ухудшение памяти, тик	Редко
	галлюцинации, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивные симптомы, дисфемия (заикание)	Очень редко

Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, сонливость, парестезии/гипестезия, судороги	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	сердцебиение	Редко
Нарушения со стороны системы дыхания, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	Нечасто
	синдром Чарга-Стросс (СЧС) (см. раздел „Меры предосторожности”), легочная эозинофилия	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея †, тошнота †, рвота †	Часто
	сухость во рту, диспепсия	Нечасто
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ, АСТ)	Часто
	гепатит (в том числе холестатический, гепатоцеллюлярный и смешанные поражения печени)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь †	Часто
	образование кровоподтеков, крапивница, зуд	Нечасто
	ангионевротический отек	Редко
	узловатая эритема, мультиформная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	энурез у детей	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка †	Часто
	слабость/усталость, недомогание, отеки	Нечасто

\*Частотная категория: Определена для каждого нежелательного явления, на основании частоты в базе данных клинических исследований: Очень часто ( $\geq 1/10$ ), Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), Очень редко ( $< 1/10000$ ).

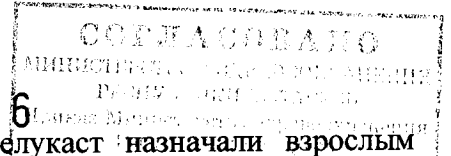
† Данное нежелательное явление, зарегистрированное как Очень часто у пациентов, получавших монтелукаст, также было зарегистрировано как Очень часто у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.

‡ Данное нежелательное явление, зарегистрированное как Часто у пациентов, получавших монтелукаст, также было зарегистрировано как Часто у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.

§ Частотная категория: Редко

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

### Передозировка



В длительных исследованиях бронхиальной астмы монтелукаст назначали взрослым пациентам в дозах до 200 мг/сут в течение 22 недель, а в краткосрочных исследованиях - в дозах до 900 мг/сут в течение примерно одной недели без клинически значимых нежелательных явлений.

В клинических исследованиях и в рамках постмаркетингового применения были получены сообщения об острой передозировке монтелукаста. Они включают сообщения о приеме дозы выше 1000 мг у взрослых и детей (приблизительно 61 мг/кг у 42-месячного ребенка). Клинические и лабораторные показатели соответствовали профилю безопасности у взрослых и детей. В большинстве сообщений о передозировке не было указано никаких нежелательных явлений. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления соответствовали профилю безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту и психомоторную гиперактивность.

Отдельной информации о лечении передозировки монтелукаста нет. Неизвестно, выводится ли монтелукаст с помощью перитонеального диализа или гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Монтелукаст можно принимать одновременно с другими лекарственными средствами для профилактики и лечения бронхиальной астмы. В исследованиях лекарственных взаимодействий рекомендованная клиническая доза монтелукаста не оказывала клинически значимого воздействия на фармакокинетику следующих лекарственных средств: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол / норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

При одновременном назначении фенобарбитала площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для концентрации монтелукаста в плазме крови уменьшалась примерно на 40%. В связи с тем, что монтелукаст метаболизируется изоферментами CYP 3A4, 2C8 и 2C9, следует проявлять осторожность, особенно у детей, при одновременном назначении монтелукаста с индукторами изоферментов CYP 3A4, 2C8 и 2C9, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является сильным ингибитором изофермента CYP 2C8. Однако данные клинического исследования лекарственного взаимодействия монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат лекарственных средств, метаболизирующихся в основном изоферментами CYP 2C8) показали, что *in vivo* монтелукаст не ингибирует изофермент CYP 2C8. Таким образом, не ожидается, что монтелукаст будет заметно изменять метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся этим ферментом (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом изофермента CYP 2C8, и в меньшей степени – субстратом изоферментов 2C9 и 3A4. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора изоферментов CYP2C8 и 2C9) гемфиброзил увеличивал системную экспозицию монтелукаста в 4,4 раза. Плановой коррекции дозы монтелукаста при одновременном назначении с гемфиброзилом или другими мощными ингибиторами изофермента CYP2C8 не требуется, но врач должен знать о возможности увеличения вероятности развития нежелательных реакций.

На основании данных исследований *in vitro* можно сделать вывод, что клинически значимых лекарственных взаимодействий с менее мощными ингибиторами изофермента CYP2C8

8332 - 2016

(например, триметопримом) не ожидается. Одновременное назначение монтелукаста с итраконазолом, сильным ингибитором изофермента CYP3A4, не приводило к значительному увеличению системной экспозиции монтелукаста.

### Меры предосторожности

Пациентам следует рекомендовать не применять пероральные препараты монтелукаста для купирования острых приступов бронхиальной астмы и всегда иметь с собой привычные препараты быстрого действия. При развитии острого приступа бронхиальной астмы следует использовать ингаляционные бета-адреномиметики короткого действия. Если пациентам требуется большее количество вдохов бета-адреномиметиков короткого действия, чем обычно, они должны как можно быстрее проконсультироваться со своим врачом.

Не следует резко заменять ингаляционные или системные глюкокортикостероиды на монтелукаст.

Не получено данных, свидетельствующих о возможности уменьшения дозы системных глюкокортикостероидов при одновременном приеме монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические препараты, включая монтелукаст, может развиваться системная эозинофилия, иногда с клиническими признаками васкулита, соответствующими синдрому Чарга-Стросс - состоянию, которое часто требует терапии системными глюкокортикостероидами. Эти случаи обычно, но не всегда, были связаны с уменьшением дозы или отменой системных глюкокортикостероидов. Вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть связаны с развитием синдрома Чарга-Стросс, не может быть ни исключена, ни установлена. Врачи должны знать о возможности развития эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшении легочных симптомов, сердечно-сосудистых осложнений и/или нейропатии у своих пациентов. При развитии этих симптомов пациентов следует повторно обследовать и пересмотреть их схемы лечения.

Сообщалось о случаях нейропсихиатрических нарушений у пациентов, принимающих монтелукаст. Поскольку различные факторы могли привести к этим случаям, неизвестно связаны ли они с приемом монтелукаста. Врачи должны обсуждать подобные побочные явления со своими пациентами и/или опекунами. Пациенты и/или их опекуны должны быть проинформированы о том, что они должны сообщать своим врачам о подобных нарушениях. Врачу следует тщательно оценить соотношение польза-риск при продолжении лечения препаратом Синглон в случае появления подобных нарушений.

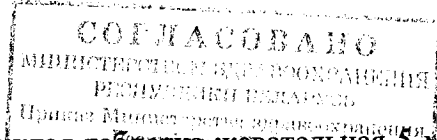
Лечение монтелукастом не отменяет необходимости для пациентов с аспириновой бронхиальной астмой избегать приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

#### *Таблетка жевательная 4 мг:*

Препарат **Синглон**, таблетка жевательная 4 мг, содержит аспартам - источник фенилаланина, поэтому может нанести вред лицам, страдающим фенилкетонурией. Пациенты с фенилкетонурией должны учитывать, что каждая таблетка жевательная 4 мг содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,674 мг фенилаланина в одной дозе.

#### *Таблетка жевательная 5 мг:*

Препарат **Синглон**, таблетка жевательная 5 мг, содержит аспартам - источник фенилаланина, потому может нанести вред лицам, страдающим фенилкетонурией.



Пациенты с фенилкетонурией должны учитывать, что каждая жевательная 5 мг таблетка содержит фенилаланин в количестве, эквивалентном 0,842 мг фенилаланина в одной дозе.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 жевательной таблетке, что не оказывает влияния на его содержание в организме.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами**

Монтелукаст не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами.

Однако, в редких случаях сообщалось о сонливости или головокружении.

**Упаковка**

7 таблеток жевательных в блистере из Ал/Ал.

4 блистера в картонной коробке с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света и влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Информация о производителе**

ООО «Гедеон Рихтер Польша», Гродзиск Мазовецкий, Польша для ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия.

**Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)