

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сингуляр, 10 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: монтелукаст.

Каждая таблетка содержит 10,4 мг монтелукаста натрия (эквивалента 10,0 мг свободной кислоты).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Светло-кремовые, квадратные таблетки с закругленными краями, покрытые оболочкой, с гравировкой MSD 117 на одной стороне и SINGULAIR на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению.**

Препарат Сингуляр, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, показан к применению у взрослых и детей с 15 лет:

- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 15 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- Купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей с 15 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения.**Режим дозирования**

1 раз в сутки. Для лечения *бронхиальной астмы* препарат Сингуляр следует принимать вечером. При лечении *аллергического ринита* доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, должны принимать одну таблетку препарата Сингуляр 1 раз в сутки вечером.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше

Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку, покрытую оболочкой, 10 мг в сутки.

Общие рекомендации

Терапевтическое действие препарата Сингуляр на показатели, отражающие течение

бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать Сингуляр как в период достижения контроля над симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды обострения бронхиальной астмы.

Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, а также пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение препарата Сингуляр одновременно с другими видами лечения бронхиальной астмы

Препарат Сингуляр можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел 4.5.).

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Прием препарата детьми осуществляется под наблюдением взрослых.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к монтелукасту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 15 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Особые указания

Эффективность препарата Сингуляр для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому препарат Сингуляр в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия).

Не следует прекращать прием препарата Сингуляр в период обострения астмы и необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия).

Пациенты с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) не должны принимать эти препараты в период лечения препаратом Сингуляр, поскольку препарат Сингуляр, улучшая дыхательную функцию у больных аллергической бронхиальной астмой, тем не менее не может полностью предотвратить вызванную у них НПВП бронхоконстрикцию.

Дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых одновременно с препаратом

Сингуляр, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов препаратом Сингуляр проводить нельзя. У пациентов, принимавших препарат Сингуляр, были описаны психоневрологические нарушения (см. раздел 4.8.). Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом препарата Сингуляр. Врачу необходимо обсудить данные нежелательные реакции (НР) с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их родителям/опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

В редких случаях пациенты, получавшие противоастматические препараты, включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, испытывали одно или несколько НР из нижеперечисленных: эозинофилию, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или нейропатию, иногда диагностируемую как синдром Чарджа-Стросс, системный эозинофильный васкулит. Эти случаи иногда были связаны со снижением дозы или отменой терапии пероральными глюкокортикостероидами. Хотя причинно-следственной связи этих НР с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, пациентам, принимающим препарат Сингуляр, необходимо соблюдать осторожность; у таких пациентов необходимо проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Вспомогательные вещества

Препарат Сингуляр, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой формой наследственной непереносимости галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат Сингуляр, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг.

Применение у пожилых пациентов

Различий в профилях эффективности и безопасности препарата Сингуляр, связанных с возрастом пациентов, не выявлено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Препарат Сингуляр можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или лечения аллергического ринита. Рекомендуемая терапевтическая доза монтелукаста не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадина, дигоксина и варфарина.

Значение AUC монтелукаста снижается при одновременном приеме фенobarбитала примерно на 40%, но это не требует изменений режима дозирования препарата Сингуляр. В исследованиях *in vitro* установлено, что монтелукаст ингибирует изофермент CYP 2C8 системы цитохрома P450, однако при исследовании лекарственного взаимодействия *in vivo* монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется с участием изофермента CYP 2C8 системы цитохрома P450) было показано, что монтелукаст не ингибировал изофермент CYP 2C8. Таким образом, не предполагается влияния монтелукаста на CYP 2C8-опосредованный метаболизм лекарственных препаратов (например, паклитаксела, росиглитазона, репаглинида).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом изоферментов CYP 2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP 2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4,4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP 3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (например, при применении в дозе 200 мг/день для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/день в течение примерно одной недели не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме с гемфиброзилом корректировка дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований *in vitro* не предполагается клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими известными ингибиторами CYP 2C8 (например, с триметопримом). Кроме того, совместный прием монтелукаста с одним только итраконазолом не приводил к существенному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами

Препарат Сингуляр является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения препаратом Сингуляр можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами

Лечение препаратом Сингуляр обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, применяющим ингаляционные глюкокортикостероиды. По достижении

стабилизации состояния можно начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероида под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, однако резкая замена ингаляционных глюкокортикостероидов на препарат Сингуляр не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Препарат Сингуляр следует применять при беременности и в период грудного вскармливания, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Согласно имеющимся опубликованным данным проспективных и ретроспективных когортных исследований применения монтелукаста у женщин во время беременности, у детей которых оценивались тяжелые врожденные пороки развития, не выявлено рисков, связанных с приемом препарата. Доступные исследования имеют методологические ограничения, включая малый объем выборки, в некоторых случаях ретроспективный сбор данных и несопоставимые группы сравнения.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат Сингуляр с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, необходимо учитывать это при назначении препарата Сингуляр в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Не ожидается, что прием препарата Сингуляр будет влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее индивидуальные реакции на препарат могут быть различными. Некоторые нежелательные реакции (такие как головокружение и сонливость), которые, как сообщалось, очень редко возникали при применении препарата Сингуляр, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

В целом препарат Сингуляр хорошо переносится. Нежелательные реакции (НР) обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота НР при лечении препаратом Сингуляр сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

Дети в возрасте от 2 до 5 лет с бронхиальной астмой

В клинических исследованиях препарата Сингуляр приняли участие 573 пациента в возрасте от 2 до 5 лет. В 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственной НР, оцененной как связанная с приемом препарата,

наблюдавшейся у >1% пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была жажда. Различия по частоте данной НР между двумя группами лечения были статистически незначимыми.

В общей сложности 426 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет получали лечение препаратом Сингуляр в течение как минимум 3 месяцев, 230 – в течение 6 месяцев или более длительно, и 63 пациента – в течение 12 месяцев или более длительно. При более длительном лечении профиль НР не изменился.

Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом

В 2-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с применением препарата Сингуляр для лечения сезонного аллергического ринита приняли участие 280 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет. Препарат Сингуляр принимался пациентами 1 раз в день вечером и в целом хорошо переносился, профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности плацебо. В данном клиническом исследовании не были зарегистрированы НР, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо.

Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой

Профиль безопасности препарата у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых и сопоставим с профилем безопасности плацебо.

В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственной НР, оцененной как связанная с приемом препарата, наблюдавшаяся у >1% пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была головная боль. Различия по частоте между двумя группами лечения было статистически незначимым.

В исследованиях по оценке темпа роста профиль безопасности у пациентов данной возрастной группы соответствовал ранее описанному профилю безопасности препарата Сингуляр.

При более длительном лечении (более 6 мес.) профиль НР не изменился.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с бронхиальной астмой

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными НР, оцененными как связанные с приемом препарата, наблюдавшиеся у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, были боль в животе и головная боль. Различия по частоте данных НР между двумя группами лечения были статистически незначимыми. При более длительном лечении (в течение 2 лет) профиль НР не изменился.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с сезонным аллергическим ринитом

Препарат Сингуляр принимался пациентами 1 раз в день утром или вечером и в целом хорошо переносился, профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности плацебо. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях не были зарегистрированы НР, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. В 4-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании профиль безопасности препарата был схожим с таковым в 2-недельных исследованиях. Частота возникновения сонливости при приеме препарата во всех исследованиях была такой же, как при приеме плацебо.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с круглогодичным аллергическим ринитом

Препарат Сингуляр принимался пациентами 1 раз в день и в целом хорошо переносился. Профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности, наблюдавшимся при лечении пациентов с сезонным аллергическим ринитом и при приеме плацебо. В данных клинических исследованиях не были зарегистрированы НР, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения сонливости при приеме препарата была такой же, как при приеме плацебо.

Обобщенный анализ результатов клинических исследований

Был проведен обобщенный анализ 41 плацебо-контролируемого клинического исследования (35 исследований с участием пациентов в возрасте 15 лет и старше; 6 исследований с участием пациентов в возрасте от 6 до 14 лет) с использованием утвержденных методов оценки суицидальности. Среди 9929 пациентов, принимавших препарат Сингуляр, и 7780 пациентов, принимавших в данных исследованиях плацебо, был выявлен один пациент с суицидальной настроенностью в группе пациентов, принимавших препарат Сингуляр. Ни в одной из групп лечения не было совершено ни одного самоубийства, суицидальной попытки или других подготовительных действий, указывавших на суицидальное поведение.

Отдельно был проведен обобщенный анализ 46 плацебо-контролируемых клинических исследований (35 исследований с участием пациентов в возрасте 15 лет и старше; 11 исследований с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет) для оценки неблагоприятных поведенческих эффектов (НПЭ). Среди 11673 пациентов, принимавших в этих исследованиях препарат Сингуляр, и 8827 пациентов, принимавших плацебо, процент пациентов, имеющих как минимум один НПЭ, составил 2,73% среди принимавших

препарат Сингуляр и 2,27% – среди принимавших плацебо, отношение шансов составило 1,12 (95% доверительный интервал [0,93; 1,36]).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в период постмаркетингового применения препарата, перечислены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и специфическими нежелательными реакциями. Категории частоты были оценены на основе соответствующих клинических исследований.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Категория частоты ¹
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей ²	очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	повышение склонности к кровотечениям	редко
	тромбоцитопения	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	нечасто
	эозинофильная инфильтрация печени	очень редко
Психические нарушения	нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, тремор ³)	нечасто
	нарушение внимания, нарушение памяти, тик	редко
	галлюцинации, дезориентация, дисфемия (заикание), суицидальные мысли и поведение (суицидальность), обсессивно-компульсивные симптомы	очень редко

Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, сонливость,	нечасто
	парестезия/ гипестезия, судороги	
Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	носовое кровотечение	нечасто
	синдром Чардж-Стросса (СЧС) (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»)	очень редко
	легочная эозинофилия	очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея ⁴ , тошнота ⁴ , рвота ⁴	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)	часто
	гепатит (в том числе холестатическое, гепатоцеллюлярное и смешанное поражение печени)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь ⁴	часто
	склонность к формированию гематом, крапивница, зуд	нечасто
	ангионевротический отёк	редко
	узловатая эритема, многоформная эритема	очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	энурез у детей	нечасто
Общие нарушения и	пирексия ⁴	часто

реакции в месте введения	астения / повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки	часто
¹ Категория частоты: определена для каждой нежелательной реакции в зависимости от частоты, указанной 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 ($< 1/10000$). ² Данная нежелательная реакция, которая была отнесена к категории «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также была отнесена к категории «очень часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях. ³ Категория частоты: редко ⁴ Данная нежелательная реакция, которая была отнесена к категории «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также была отнесена к категории «часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.		

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Россия

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

*Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>*

4.9. Передозировка.

Симптомы

Симптомов передозировки не наблюдалось в ходе клинических исследований длительного (22 недели) лечения взрослых больных бронхиальной астмой с суточными дозами препарата Сингуляр до 200 мг, либо в ходе коротких (около 1 недели) клинических исследований с суточными дозами до 900 мг.

Имели место случаи острой передозировки (прием не менее 1000 мг препарата в сутки)

препаратом Сингуляр в пострегистрационный период и во время клинических исследований у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности препарата Сингуляр у детей, взрослых и пожилых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные НР согласуются с профилем безопасности препарата Сингуляр.

Лечение

Нет специфичной информации о лечении передозировки препаратом Сингуляр. Лечение в случае острой передозировки симптоматическое.

Данных об эффективности перитонеального диализа или гемодиализа монтелукаста нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; блокаторы лейкотриеновых рецепторов, код АТХ: R03DC03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цистеинил лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) являются сильными медиаторами воспаления — эйкозаноидами, которые выделяются разными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проаггратационные медиаторы связываются с цистеинил лейкотриеновыми рецепторами. Цистеинил лейкотриеновые рецепторы 1 типа ($CysLT_1$ -рецепторы) присутствуют в дыхательных путях человека (в том числе, в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах) и других клетках провоспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Цистеинил лейкотриены коррелируют с патофизиологией бронхиальной астмы и аллергического ринита. При астме лейкотриен-опосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и увеличение количества эозинофилов. При аллергическом рините после воздействия аллергена происходит высвобождение цистеинил лейкотриенов из провоспалительных клеток слизистой оболочки полости носа во время ранней и поздней фаз аллергической реакции, что проявляется симптомами аллергического ринита. При интраназальной пробе с цистеинил лейкотриенами было продемонстрировано повышение резистентности воздухоносных носовых путей и симптомов назальной обструкции.

Монтелукаст — высокоактивное при приеме внутрь лекарственное средство, которое значительно улучшает показатели воспаления при бронхиальной астме. По данным биохимического и фармакологического анализа монтелукаст с высоким сродством и

избирательностью связывается с CysLT₁-рецепторами, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (таких как простагландиновые, холинергические или β-адренергические рецепторы). Монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиниловых лейкотриенов LTC₄, LTD₄ и LTE₄ путем связывания с CysLT₁-рецепторами, не оказывая стимулирующего действия на данные рецепторы.

Монтелукаст ингибирует CysLT-рецепторы в дыхательных путях, что подтверждается способностью блокировать развитие бронхоспазма в ответ на вдыхание LTD₄ у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD₄.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную β₂-адреномиметиками.

Применение монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг в день, принимаемых однократно, эффективность препарата не повышает.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых при приеме натошак таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 3 часа (T_{max}). Средняя биодоступность при приеме внутрь составляет 64%. Прием пищи не влияет на C_{max} в плазме крови и биодоступность препарата.

Распределение

Монтелукаст связывается с белками плазмы крови более чем на 99%. Объем распределения монтелукаста в состоянии равновесной концентрации составляет в среднем 8-11 литров. Исследования с радиоактивно меченым монтелукастом, проведенные на крысах, указывают на минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации меченого препарата через 24 часа после введения были минимальными во всех других тканях.

Биотрансформация

Монтелукаст активно метаболизируется. При исследовании терапевтических доз у взрослых и детей концентрация метаболитов монтелукаста в равновесном состоянии в плазме не определяется.

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что в метаболизме монтелукаста участвуют изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C8 и 2C9. Согласно результатам исследований, проведенным *in vitro* в микросомах печени человека,

монтелукаст в терапевтической концентрации в плазме крови не ингибирует изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Элиминация

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь радиоактивно меченого монтелукаста 86% его количества выводится с калом в течение 5 дней и менее 0,2% — с мочой, что подтверждает, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются почти исключительно с желчью.

Период полувыведения монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 часов. Фармакокинетика монтелукаста сохраняет практически линейный характер при приеме внутрь доз свыше 50 мг. При приеме монтелукаста в утренние и вечерние часы различий фармакокинетики не наблюдается. При приеме 10 мг монтелукаста 1 раз в сутки наблюдается умеренная (около 14%) кумуляция активного вещества в плазме.

Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов

Пол

Фармакокинетика монтелукаста у женщин и мужчин сходная.

Пожилые пациенты

При однократном приеме внутрь 10 мг монтелукаста фармакокинетический профиль и биодоступность сходны у пожилых и пациентов молодого возраста. Период полувыведения монтелукаста из плазмы несколько длиннее у пожилых людей. Коррекции дозы препарата у пожилых людей не требуется.

Раса

Не выявлено различий в клинически значимых фармакокинетических эффектах у пациентов различных рас.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и клиническими проявлениями цирроза печени отмечено замедление метаболизма монтелукаста, сопровождающееся увеличением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно на 41% после однократного приема препарата в дозе 10 мг. Выведение монтелукаста у этих пациентов несколько увеличивается по сравнению со здоровыми субъектами (среднее время полувыведения — 7,4 часа). Изменения дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Почечная недостаточность

Поскольку монтелукаст и его метаболиты не экскретируются с мочой, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Корректировка дозы препарата для этой группы пациентов не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

натрия кроскармеллоза

магния стеарат

оболочка:

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза)

титана диоксид

железа оксид красный

воск карнаубский

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре 15-30 °С в защищенном от влаги и света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 7 или 14 таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг в блистер из ПВХ-алюминиевой фольги.

1, 2 или 4 блистера в картонную пачку с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Органон», Россия

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13

г. Москва, Россия, 119021

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Органон»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 13.

г. Москва, 119021

тел.: +7 (495) 411 58 85

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сингуляр доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>