

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## СИНГУЛЯР® (SINGULAIR®)

### **Склад:**

діюча речовина: монтелукаст;

1 таблетка жувальна містить монтелукасту натрію 4,16 мг (еквівалент монтелукасту 4 мг);

допоміжні речовини: маніт (E 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, оксид заліза червоний (E 172), натрію кроскармелоза, ароматизатор вишневий, аспартам (E 951), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки жувальні.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки жувальні по 4 мг: рожеві овальні двоопуклі таблетки з видавленим написом «SINGULAIR» з одного боку та «MSD 711» – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Блокатори лейкотрієнових рецепторів.

Код АТХ R03D C03.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Цистеїніллейкотрієни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв'язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), присутніми в дихальних шляхах людини, і викликають таку реакцію, як бронхоспазм, секреція слизу, посилення проникності судин і збільшення кількості еозинофілів.

Монтелукаст при пероральному застосуванні є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і спорідненістю зв'язується з CysLT-рецепторами. Згідно з клінічними дослідженнями, монтелукаст пригнічує бронхоспазм після інгаляції LTD<sub>4</sub> дозі 5 мг. Бронходилатація спостерігається упродовж 2 годин після перорального застосування, цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічувало як ранню, так і пізню фази бронхоконстрикції, спричиненої антигенною стимуляцією. Монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей. У ході окремого дослідження прийом монтелукасту значно зменшував число еозинофілів у дихальних шляхах (за вимірами мокротиння). У дорослих пацієнтів і дітей віком від 2 до 14 років монтелукаст порівняно з плацебо зменшує число еозинофілів периферичної крові та покращує клінічний контроль астми.

Під час досліджень за участю дорослих монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо продемонстрував значне поліпшення показника ранкового ОФВ<sub>1</sub> (зміна від початкового на 10,4 % і 2,7 %), ранкової пікової швидкості видиху (РПШВ) (зміна від початкового на 24,5 л/хв і 3,3 л/хв) і достовірне зменшення загального застосування β-агоністів (зміна від початкового на -26,1 % і -4,6 %). Поліпшення повідомлених пацієнтом показників денних і нічних симптомів астми було достовірно кращим, ніж для плацебо.

Дослідження за участю дорослих продемонстрували здатність монтелукасту доповнювати клінічний ефект інгаляційних кортикостероїдів (зміна (в %) початкового показника для інгаляційного беклометазону плюс монтелукаст порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ<sub>1</sub>: 5,43 % та 1,04 %; застосування β-агоністів: -8,70 % та 2,64 %). Порівняно з інгаляційним беклометазоном (200 мкг 2 рази на добу, спейсерний пристрій), монтелукаст продемонстрував більш швидшу початкову відповідь, хоча упродовж 12-тижневого дослідження беклометазон призводив до більш вираженого середнього терапевтичного ефекту (% зміна початкового показника для монтелукасту порівняно з беклометазоном відповідно для ОФВ<sub>1</sub>: 7,49 % та 13,3 %; застосування β-агоніста: -28,28 % та -43,89 %). Проте порівняно з беклометазоном у більшій кількості пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнута подібна клінічна відповідь (тобто у 50 % пацієнтів, які отримували лікування беклометазоном, досягнуто поліпшення ОФВ<sub>1</sub> приблизно на 11 % і більше порівняно з початковим, тоді як у 42 % пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, досягнуто такої ж відповіді).

У ході 12-тижневого, плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 2 до 5 років монтелукаст у дозі 4 мг 1 раз на добу покращував показники контролю астми порівняно з плацебо, незалежно від супутньої контролюючої терапії (кортикостероїди для інгаляцій/в небулайзерах, натрію кромоглікат для інгаляцій/в небулайзерах). 60 % пацієнтів не отримували іншої контролюючої терапії.

Монтелукаст покращував денні симптоми (включаючи кашель, хрипи, утруднення дихання і обмеження активності) і нічні симптоми порівняно з плацебо. Монтелукаст також знижував частоту використання  $\beta$ -агоністів за потребою і невідкладного застосування кортикостероїдів при погіршенні перебігу астми порівняно з плацебо. Пацієнти, які застосовують монтелукаст, мали більшу кількість днів без проявів астми, ніж пацієнти, які отримували плацебо. Терапевтичний ефект досягався після прийому першої дози.

У ході 12-місячного плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 2 до 5 років з астмою легкого ступеня і епізодичними загостреннями монтелукаст у дозі 4 мг 1 раз на добу достовірно ( $p \leq 0,001$ ) зменшував річну частоту епізодів загострення (ЕЗ) астми порівняно з плацебо (1,66 ЕЗ та 2,34 ЕЗ відповідно) [ЕЗ визначені як  $\geq 3$  послідовних днів з денними симптомами, що вимагають застосування  $\beta$ -агоністів або кортикостероїдів (пероральних або інгаляційних), або госпіталізації для лікування астми]. Відсоток зниження річного показника ЕЗ склав 31,9 %, з 95 % ДІ 16,9, 44,1.

Під час плацебо-контрольованого дослідження за участю дітей віком від 6 місяців до 5 років з інтермітуючою (але не персистуючою) астмою лікування монтелукастом тривало впродовж 12 місяців за схемою 4 мг 1 раз на добу або 12-денними курсами з початком кожного курсу при виникненні епізоду інтермітуючих симптомів. Не спостерігалось вираженої відмінності у пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом у дозі 4 мг, та тими, хто отримував плацебо, відносно кількості епізодів астми, що переходять в напад астми (визначений як епізод астми, що вимагає позапланового відвідування лікаря, пункту невідкладної допомоги або лікарні; чи лікування із застосуванням пероральних, внутрішньовенних або внутрішньом'язових кортикостероїдів).

У ході 8-тижневого дослідження за участю дітей віком від 6 до 14 років монтелукаст у дозі 5 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо достовірно покращував респіраторну функцію (зміна від початкового показника ОФВ<sub>1</sub> 8,71 % порівняно з 4,16 %, зміна показника ранкової ПШВ: 27,9 л/хв порівняно з 17,8 л/хв) і знижував частоту застосування  $\beta$ -агоністів за потребою (зміна від початкового показника на -11,7 % порівняно з +8,2 %).

У ході 12-місячного дослідження порівняння ефективності монтелукасту та інгаляційного флутиказону для контролю астми у дітей віком від 6 до 14 років з персистуючою астмою легкого ступеня, монтелукаст виявляв не меншу ефективність, ніж флутиказон, щодо збільшення (у відсотковому вираженні) кількості днів без застосування швидкодіючих препаратів для невідкладної допомоги (первинна кінцева точка). У середньому за 12-місячний період лікування відсотковий показник кількості днів без застосування невідкладної терапії збільшився з 61,6 до 84,0 в групі монтелукасту і з 60,9 до 86,7 в групі флутиказону. У групах відмінність у відсотковому вираженні середньоквадратичного (LS) збільшення кількості днів без застосування швидкодіючих препаратів для невідкладної допомоги була статистично значуща (-2,8 з 95% ДІ -4,7, -0,9), але в межах заздалегідь встановленої клінічної не меншої ефективності.

Монтелукаст і флутиказон також покращували контроль астми відносно вторинних змінних, що оцінювалися упродовж 12-місячного періоду лікування.

ОФВ<sub>1</sub> збільшився з 1,83 л до 2,09 л у групі монтелукасту і з 1,85 л до 2,14 л у групі флутиказону.

Міжгрупова відмінність показника LS відносно збільшення ОФВ<sub>1</sub> становила -0,02 л із 95 % ДІ -0,06, 0,02.

Середнє відсоткове збільшення від початкових показників належного ОФВ<sub>1</sub> склало 0,6 % в групі лікування монтелукастом і 2,7 % в групі лікування флутиказоном. Відмінність показника LS була достовірною: -2,2 % з 95 % ДІ -3,6, -0,7.

Показник кількості днів із застосуванням  $\beta$ -агоніста знизився з 38,0 % до 15,4 % у групі монтелукасту і з 38,5 % до 12,8 % у групі флутиказону. Міжгрупова відмінність показника LS відносно відсотка днів із застосуванням  $\beta$ -агоніста була достовірною: 2,7 з 95 % ДІ 0,9, 4,5.

Показник кількості пацієнтів з нападом астми (напад астми визначено як період погіршення перебігу астми, що вимагає лікування пероральними стероїдами, незапланованого відвідування лікаря, невідкладної допомоги або госпіталізації) склав 32,2 % у групі монтелукасту і 25,6 % у групі флутиказону; коефіцієнт розбіжності (95 % ДІ) достовірний: дорівнює 1,38 (1,04, 1,84).

Показник кількості пацієнтів, які застосовували системні (в основному пероральні) кортикостероїди в період дослідження, склав 17,8 % у групі монтелукасту і 10,5 % у групі флутиказону. Міжгрупова відмінність показника LS була достовірною: 7,3 % з 95 % ДІ 2,9; 11,7.

Достовірне зменшення бронхоспазму, пов'язаного з фізичним навантаженням (БФН), було продемонстровано під час 12-тижневого дослідження у дорослих (максимальне зниження ОФВ<sub>1</sub> 22,33 % для монтелукасту порівняно з 32,40 % для плацебо; час до відновлення в межах 5 % від початкового ОФВ<sub>1</sub> 44,22 хв порівняно з 60,64 хв). Цей ефект спостерігався упродовж 12-тижневого періоду дослідження. Зниження БФН також було продемонстровано під час короткого дослідження за участю дітей віком від 6 до 14 років (максимальне зниження ОФВ<sub>1</sub> 18,27 % порівняно з 26,11 %; час до відновлення в межах 5 % від початкового ОФВ<sub>1</sub> 17,76 хв порівняно з 27,98 хв). Ефект в обох дослідженнях був продемонстрований в кінці інтервалу при прийомі один раз на добу.

У пацієнтів з чутливістю до аспірину, які отримували поточну терапію інгаляційними і/або пероральними кортикостероїдами, лікування монтелукастом порівняно з плацебо призводило до значного поліпшення контролю астми (зміна початкового показника ОФВ<sub>1</sub> становить 8,55 % проти -1,74 % і зміна від початкового в зниженні загального застосування β-агоніста -27,78 % проти 2,09 %).

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Монтелукаст швидко всмоктується після перорального прийому. Після застосування дорослими натще таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 10 мг, середня максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягалася через 3 години ( $T_{max}$ ). Середня біодоступність при пероральному застосуванні складає 64 %. Прийом звичайної їжі не впливав на біодоступність і на  $C_{max}$  при пероральному застосуванні. Безпека і ефективність були підтверджені під час клінічних досліджень при застосуванні таблеток, вкритих плівковою оболонкою, 10 мг, незалежно від часу прийому їжі.

Для таблеток жувальних по 5 мг показник  $C_{max}$  у дорослих досягався через 2 години після прийому натще. Середня біодоступність при пероральному застосуванні складає 73 % і знижується до 63 % при прийомі зі стандартною їжею.

Після прийому натще таблеток жувальних, 4 мг, у дітей віком від 2 до 5 років показник  $C_{max}$  досягається через 2 години після прийому препарату. Середнє значення  $C_{max}$  на 66 % вище, а середнє  $C_{min}$  нижче, ніж у дорослих, після прийому таблеток по 10 мг.

##### *Розподіл*

Понад 99 % монтелукасту зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу монтелукасту в стаціонарній фазі в середньому становить від 8 до 11 літрів. У ході досліджень на щурах із застосуванням радіоактивно міченого монтелукасту проходження через гематоенцефалічний бар'єр було мінімальним. Крім того, у всіх інших тканинах концентрації позначеного радіоізоотопом матеріалу через 24 години після прийому дози також виявилися мінімальними.

##### *Метаболізм*

Монтелукаст активно метаболізується. Під час досліджень із застосуванням терапевтичних доз концентрації метаболітів монтелукасту у стаціонарному стані плазми крові в дорослих і пацієнтів дитячого віку не визначаються.

Цитохром P450 2C8 є основним ферментом у метаболізмі монтелукасту. Крім того, цитохроми CYP 3A4 і 2C9 відіграють незначну роль у метаболізмі монтелукасту, хоча ітраконазол (інгібітор CYP 3A4) не змінював фармакокінетичні показники монтелукасту у здорових добровольців, які отримували 10 мг монтелукасту на добу. Згідно з результатами досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини, терапевтичні плазмові концентрації монтелукасту не пригнічують цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 і 2D6.

Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

##### *Виведення*

Кліренс монтелукасту із плазми крові у здорових дорослих добровольців у середньому становить 45 мл/хв. Після перорального прийому монтелукасту, міченого ізотопом, 86 % виводиться з калом протягом 5 днів і менше 0,2 % – із сечею. У сукупності з біодоступністю монтелукасту при пероральному застосуванні цей факт вказує, що монтелукаст і його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

##### *Фармакокінетика в різних груп пацієнтів*

Для пацієнтів із порушенням функції печінки легкого і середнього ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчю, корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок не вважається необхідною. Даних про характер фармакокінетики монтелукасту у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (понад 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) немає.

При прийомі великих доз монтелукасту (що в 20 та 60 разів перевищували дозу, рекомендовану для дорослих) спостерігалася зниження концентрації теофіліну в плазмі крові. Цей ефект не спостерігається при прийомі рекомендованої дози 10 мг один раз на добу.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Як додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів віком від 2 до 5 років з персистуючою астмою від легкого до середнього ступеня, яка недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β-адренорецепторів короткої дії, які застосовують за потребою.

Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів віком від 2 до 5 років з персистуючою астмою легкого ступеня, у яких не відмічали протягом останнього часу серйозних нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Посіб застосування та дози»).

Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням, у пацієнтів віком від 2 років.

Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату Дитячий вік до 2 років.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Сингуляр® можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування астми. При дослідженні взаємодії між лікарськими засобами рекомендована клінічна доза монтелукасту не мала важливого клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізон, преднізолон, пероральні контрацептиви (етинілестрадіол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин та варфарин.

У пацієнтів, які одночасно приймали фенобарбітал, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується СYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами СYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.

Дослідження *in vitro* показали, що монтелукаст є потужним інгібітором СYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат; препарат, що метаболізується за допомогою СYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором СYP 2C8 *in vivo*. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою цього ферменту (наприклад паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень *in vitro* було встановлено, що монтелукаст є субстратом СYP 2C8 і меншою мірою 2C9 та 3A4. У ході клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітору СYP 2C8 і 2C9) гемфіброзил підвищував системну експозицію монтелукасту в 4,4 рази. При одночасному застосуванні з гемфібросилом або іншими потужними інгібіторами СYP 2C8 корекція дози монтелукасту не потрібна, але лікар повинен враховувати підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

За результатами досліджень *in vitro*, не очікується виникнення клінічно важливих взаємодій з менш потужними інгібіторами СYP 2C8 (наприклад, з триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, сильним інгібітором СYP 3A4, не призводило до істотного підвищення системної експозиції монтелукасту.

### **Особливості застосування.**

Пацієнтів необхідно попередити, що Сингуляр® для перорального застосування ніколи не застосовують для лікування гострих нападів астми, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний препарат екстреної допомоги. При гострому нападі слід застосовувати інгаляційні β-агоністи короткої дії. Пацієнти повинні якнайшвидше проконсультуватися з лікарем, якщо вони потребують більшої кількості β-агоніста короткої дії, ніж зазвичай.

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними препаратами.

Немає даних, які підтверджують, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшити при одночасному застосуванні монтелукасту.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних явищ у пацієнтів, які приймають Сингуляр® (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки на ці явища можуть впливати інші фактори, невідомо, чи пов'язані ці явища із застосуванням препарату Сингуляр®. Лікарі повинні обговорити ці небажані явища зі своїми пацієнтами та/або їх доглядальниками. Пацієнтам та/або доглядальникам слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря про виникнення таких змін.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастиматики, в тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи разом з клінічними проявами васкуліту, так званий синдром Чарг-Страуса, лікування якого проводиться за допомогою системної кортикостероїдної терапії.

Такі випадки зазвичай (але не завжди) були пов'язані зі зменшенням дози або відміною кортикостероїдного препарату. Імовірність того, що антагоністи лейкотрієнових рецепторів можуть бути пов'язані з появою синдрому Чарг-Страуса, неможливо спростувати або підтвердити. Лікарі повинні пам'ятати про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітного висипання, погіршення легеневої симптоматики, ускладнення з боку серця та/або нейропатії. Пацієнтів, у яких виникли такі симптоми, слід повторно обстежити і переглянути їх схему лікування.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринзалежною астмою застосовувати аспірин чи інші нестероїдні протизапальні препарати.

Сингуляр® містить аспартам, який є джерелом фенілаланіну. Пацієнтам, хворим на фенілкетонурію, необхідно враховувати, що 1 жувальна таблетка по 4 мг містить фенілаланін у кількості, еквівалентній 0,674 мг фенілаланіну на дозу.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Дослідження на тваринах не демонструють шкідливої дії відносно впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Обмежена інформація бази даних відносно вагітностей не вказує на причинно-наслідковий взаємозв'язок між застосуванням препарату Сингуляр® і виникненням мальформацій (таких як дефекти кінцівок), про які рідко повідомлялося в ході всевітнього постмаркетингового досвіду застосування.

Сингуляр® можна застосовувати в період вагітності тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

*Годування груддю.* Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає в молоко.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст з грудним молоком у жінок.

Сингуляр® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

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

Не очікується, що монтелукаст впливатиме на здатність пацієнта керувати автотранспортом або іншими механізмами. Проте дуже рідко повідомлялося про сонливість або запаморочення.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат необхідно застосовувати дітям під наглядом дорослих.

Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати 1 таблетку жувальну 4 мг 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально.

Для лікування астми доза для дітей віком від 2 до 5 років становить 1 жувальну таблетку (4 мг) на добу, ввечері. Сингуляр® слід приймати за 1 годину до їди або через 2 години після їди. Немає необхідності в корекції дози для цієї вікової групи. Препарат Сингуляр® у лікарській формі таблетки жувальні (4 мг) не рекомендований для дітей віком до 2 років.

*Загальні рекомендації.* Терапевтичний вплив препарату Сингуляр® на показники контролю астми настає упродовж 1 дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати приймати препарат Сингуляр®, навіть якщо досягнуто контролю астми, а також в періоди загострення астми.

Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів з порушенням функції нирок або з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня. Немає даних відносно пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Дозування для хлопчиків і дівчаток однакове.

*Як альтернативний метод лікування замість низькодозових інгаляційних кортикостероїдів при персистуючій астмі легкого ступеня.* Монтелукаст не рекомендований як монотерапія для пацієнтів з персистуючою астмою середнього ступеня. Застосування монтелукасту як альтернативи низькодозовим інгаляційним кортикостероїдам дітям віком від 2 до 5 років з персистуючою астмою легкого ступеня слід розглядати тільки для пацієнтів, у яких за останній час не було серйозних нападів астми, що вимагали застосування пероральних кортикостероїдів, і які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. (див. розділ «Показання»). Персистуюча астма легкого ступеня визначена як виникнення симптомів астми частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на день, виникнення нічних симптомів частіше 2 разів на місяць, але рідше 1 разу на тиждень, нормальна функція легенів у періодах між епізодами. Якщо достатнього контролю астми не досягнуто, у подальшому (зазвичай упродовж 1 місяця) слід визначити необхідність додаткової або іншої протизапальної терапії, ґрунтуючись на послідовній системі лікування астми. Слід періодично оцінювати стан пацієнтів щодо контролю астми.

*Профілактика астми у пацієнтів віком від 2 до 5 років, у яких основним компонентом астми є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням.* Сингуляр® рекомендований пацієнтам віком від 2 до 5 років для профілактики бронхоспазму, індукованого фізичним навантаженням, який може бути основним проявом персистуючої астми, при якій необхідне застосування інгаляційних кортикостероїдів. Стан пацієнтів слід оцінити після 2–4 тижнів лікування монтелукастом. Якщо достатньої відповіді не досягнуто, слід розглянути питання про додаткову або іншу терапію.

*Лікування препаратом Сингуляр® залежно від іншого лікування астми.* Коли лікування препаратом Сингуляр® застосовується як додаткова терапія до інгаляційних кортикостероїдів, Сингуляр® не повинен різко замінювати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти.* Застосовують дітям віком від 2 до 5 років.

### **Передозування.**

Жодної спеціальної інформації щодо лікування передозувань препарату Сингуляр® немає. У ході досліджень хронічної астми монтелукаст призначали в дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а у короткочасних дослідженнях – до 900 мг/добу протягом приблизно одного тижня, при цьому клінічно важливі побічні реакції не виникали.

При постмаркетинговому застосуванні та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування препарату Сингуляр®. Вони включали прийом препарату дорослими і дітьми в дозах, що перевищують 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки у дорослих пацієнтів і дітей. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялось. Найчастіше спостерігалися побічні реакції, що відповідали профілю безпеки препарату Сингуляр® та включали: біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Не відомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

Монтелукаст застосовувався під час клінічних досліджень пацієнтам з персистою астмою: таблетки жувальні, 4 мг, – 851 дитина віком від 2 до 5 років.

Монтелукаст оцінювався у ході клінічного дослідження у пацієнтів з інтермітуючою астмою.

У ході клінічних досліджень про нижчезазначені побічні реакції повідомлялося часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) у пацієнтів, які отримували лікування монтелукастом, а також з більшою частотою, ніж у пацієнтів, які отримували лікування плацебо.

Таблиця 1

Класи систем органів	Діти віком від 2 до 5 років (одне 12-тижневе дослідження; n=461) (одне 48-тижневе дослідження; n=278)
Порушення з боку ШКТ	Абдомінальний біль
Порушення загального стану та такі, що пов'язані зі способом застосування препарату	Спрага

Під час клінічних досліджень при пролонгованому лікуванні невеликої кількості дорослих пацієнтів упродовж 2 років і дітей віком від 6 до 14 років упродовж 12 місяців профіль безпеки не мінявся.

Загалом 502 дитини віком від 2 до 5 років отримували лікування монтелукастом протягом як мінімум 3 місяців, 338 – упродовж 6 місяців або довше, 534 – упродовж 12 місяців або довше. При пролонгації лікування профіль безпеки у цих пацієнтів не змінювався.

### **Постмаркетинговий період**

Побічні реакції, про які повідомлялось у постмаркетинговий період, вказані згідно з класами систем органів і спеціальними термінами, подані у Таблиці 2.

Таблиця 2

Клас систем органів	Побічні реакції	Частота*
Інфекції та інвазії	Інфекції верхніх дихальних шляхів**	Дуже часто
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Тенденція до посилення кровоточивості	Рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія	Нечасто
	Еозинофільна інфільтрація печінки	Дуже рідко

Порушення з боку психіки	Порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, ажитація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор§)	Нечасто
	Порушення уваги, погіршення пам'яті	Рідко
	Галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність).	Дуже рідко
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, млявість, парестезія/гіпестезія, судоми	Нечасто
Порушення з боку серця	Пальпітація	Рідко
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча	Нечасто
	Синдром Чарг-Страуса (див. розділ «Особливості застосування»), легенева еозинофілія	Дуже рідко
Порушення з боку ШКТ	Діарея***, нудота***, блювання***	Часто
	Сухість у роті, диспепсія	Нечасто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ)	Часто
	Гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки)	Дуже рідко
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висип***	Часто
	Гематома, кропив'янка, свербіж	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Рідко
	Вузликоса еритема, мультиформна еритема	Дуже рідко
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми	Нечасто
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Енурез у дітей	Нечасто
Загальні розлади і побічні ефекти, викликані прийомом препарату	Пірексія***	Часто
	Астенія/втома, нездужання, набряк	Нечасто
<p>* Частота визначена згідно з частотою повідомлень у базі даних клінічних досліджень: дуже часто (<math>\geq 1/10</math>), часто (від <math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>), нечасто (від <math>\geq 1/1000</math> до <math>&lt; 1/100</math>), рідко (від <math>\geq 1/10000</math> до <math>&lt; 1/1000</math>), дуже рідко (<math>&lt; 1/10000</math>).</p> <p>**Про цю побічну реакцію повідомлялося з частотою «дуже часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.</p> <p>*** Про цю побічну реакцію повідомлялось з частотою «часто» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.</p> <p>§ «рідко».</p>		

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток жувальних у блістері. По 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробники.**

Мерк Шарп і Доум Лімітед, Велика Британія.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди.

**Місцезнаходження виробників та їх адреса місця провадження діяльності.**

Шоттон Лейн, Крамлінгтон, Нортумберленд NE23 3JU, Велика Британія

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди.