МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001490- 100417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Синглон®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-001490

Торговое наименование: Синглон® (Singlon®)

Международное непатентованное наименование: монтелукаст

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

на 1 таблетку покрытую пленочной оболочкой:

Ядро таблетки:

Действующее вещество: монтелукаст натрия 10,4 мг (эквивалентно 10 мг монтелукаста).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 101, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Оболочка:

Опадрай желтый 20B32427 (гипромеллоза 3cP, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, гипромеллоза 50cP, краситель железа оксид желтый).

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой желтого цвета; на одной стороне гравировка «R» и цифра 15 под буквой «R». На поперечном разрезе ядро белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Лейкотриеновых рецепторов блокатор.

КОД АТХ: R03DC03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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 проастматические медиаторы связываются с цистеинил лейкотриеновыми рецепторами (CysLT). Цистеинил лейкотриеновые рецепторы I 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 $CysLT_1$-рецепторами, не взаимодействуя с другими фармакологически важными рецепторами в дыхательных путях (такими как простагландиновые, холинергические или бета-адренергические рецепторы). Монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиниловых лейкотриенов LTC_4, LTD_4 и LTE_4 путем связывания с $CysLT_1$-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 LTD_4 у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD_4.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2-х часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную бета2-адреномиметиками.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. У взрослых при приеме натощак в дозе 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 в равновесном состоянии составляет в среднем 8-11 литров.

Доклинические исследования с радиоактивно меченым монтелукастом указывают на минимальное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, концентрации меченого препарата через 24 часа после введения были минимальными во всех других тканях.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется. При исследовании терапевтических доз у взрослых и детей метаболиты монтелукаста в равновесном состоянии в плазме крови не определяются.

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что в метаболизме монтелукаста участвуют изоферменты цитохрома Р450: 3А4, 2С8 и 2С9. Согласно результатам исследований, проведенным *in vitro* в микросомах печени человека, монтелукаст в терапевтической концентрации в плазме крови не ингибирует изоферменты цитохрома Р450: 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 и 2D6.

Выведение

Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь радиоактивно меченого монтелукаста 86% его количества выводится через кишечник в течение 5 дней и менее 0,2% – почками, что подтверждает, что монтелукаст и его метаболиты экскретируются практически полностью 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 больше 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 участниками (среднее время полувыведения – 7,4 часа). Изменения дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Отсутствуют данные о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Почечная недостаточность

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Возраст до 15 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Клинических исследований монтелукаста с участием беременных женщин не проводилось. Препарат Синглон® следует применять при беременности и в период кормления грудью только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. В ходе пострегистрационного применения монтелукаста сообщалось о развитии врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых принимали монтелукаст в период беременности. Большинство этих женщин также принимали другие препараты для лечения бронхиальной астмы в период беременности. Причинно-следственная связь между приемом монтелукаста и развитием врожденных дефектов конечностей не установлена.

Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, необходимо учитывать это при назначении препарата Синглон® в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Для лечения *бронхиальной астмы* препарат Синглон® следует принимать вечером.

При лечении *аллергических ринитов* доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента.

Пациенты, страдающие бронхиальной астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку препарата Синглон® 1 раз в сутки вечером.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше

Доза для взрослых и подростков старше 15 лет составляет 10 мг в сутки (одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Общие рекомендации

Терапевтическое действие препарата Синглон® развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать Синглон® как в период достижения контроля за симптомами бронхиальной астмы, так и в периоды обострения бронхиальной астмы.

У пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение препарата Синглон® одновременно с другими видами лечения бронхиальной астмы

Препарат Синглон® можно добавлять к терапии бронходилататорами и ингаляционными глюкокортикостероидами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: повышенная склонность к кровотечениям, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; очень редко (<1/10000) – эозинофильная инфильтрация печени.

Нарушения психики: ажитация, в том числе агрессивное поведение или враждебность, тревожность, депрессия, дезориентация, нарушение внимания, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, нарушения памяти, психомоторная активность (включая раздражительность, беспокойство и тремор), сомнамбулизм, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), тик.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судорожные припадки.

Нарушения со стороны сердца: учащённое сердцебиение.

Нарушения со стороны дыхательной системы: «легочная эозинофилия», инфекции верхних дыхательных путей, носовые кровотечения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит, боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы); очень редко – гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, появление экхимозов, крапивница, зуд, сыпь, узловатая эритема, многоформная эритема.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия, включая спазмы мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: энурез у детей.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения/усталость, отеки, пирексия.

Сообщалось о случаях развития синдрома Чарга-Стросса (системный эозинофильный васкулит) у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, на фоне приема монтелукаста.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о случаях передозировки препаратом Синглон® отсутствует. Данных о симптомах передозировки при приеме монтелукаста пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг в сутки в течение 22 недель и в дозе 900 мг в сутки в течение 1 недели, не выявлено.

Известны случаи острой передозировки монтелукастом (прием не менее 1000 мг препарата в сутки) у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности монтелукаста у детей, взрослых и пожилых пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные побочные эффекты согласуются с профилем безопасности препарата Синглон®.

Лечение в случае острой передозировки симптоматическое.

Данных о возможности выведения монтелукаста путем перитонеального диализа или гемодиализа нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препарат Синглон® 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. При одновременном приеме фенобарбитала значение AUC монтелукаста снижается примерно на 40%, но это не требует изменений режима дозирования препарата Синглон®.

В исследованиях *in vitro* установлено, что монтелукаст ингибирует изофермент CYP2C8 системы цитохрома P450, однако при исследовании лекарственного взаимодействия *in vivo* монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется с участием изофермента CYP2C8 системы цитохрома P450) было показано, что монтелукаст не ингибировал изофермент CYP2C8. Таким образом, не предполагается влияния монтелукаста на CYP2C8-

опосредованный метаболизм лекарственных препаратов (например, паклитаксела, росиглитазона, репаглинида).

Исследования *in vitro* показали, что монтелукаст является субстратом изоферментов CYP2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4,4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A4, 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/сут для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/сут в течение примерно одной недели не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме с гемфиброзилом коррекция дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований *in vitro* не предполагается клинически значимых лекарственных взаимодействий с другими известными ингибиторами CYP2C8 (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 Синглон® является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтическою эффекта от лечения препаратом Синглон® можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными глюкокортикостероидами

Лечение препаратом Синглон® 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 Синглон® не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность препарата Синглон® при приеме внутрь для купирования острых

приступов бронхиальной астмы не установлена, поэтому препарат Синглон® не рекомендуется назначать для купирования острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета2-агонисты короткого действия).

Не следует прекращать прием препарата Синглон® в период обострения астмы и необходимости применения препаратов экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционных бета2-агонистов короткого действия).

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

Дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых одновременно с препаратом Синглон®, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов препаратом Синглон® проводить нельзя. У пациентов, принимавших монтелукаст, были описаны психоневрологические нарушения (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом монтелукаста. Врачу необходимо обсудить данные нежелательные явления (НЯ) 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 НЯ из ниже перечисленных: эозинофилию, сыпь, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или нейропатию, иногда диагностируемую как синдром Чарга-Стросса, системный эозинофильный васкулит. Эти случаи иногда были связаны со снижением дозы или отменой терапии пероральными глюкокортикостероидами. Хотя причинно-следственной связи этих НЯ с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, пациентам, принимающим препарат Синглон®, необходимо соблюдать осторожность: такие пациенты нуждаются в соответствующем клиническом наблюдении.

Препарат Синглон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой формой наследственной непереносимости галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не

должны принимать препарат Синглон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг,.

Применение у пожилых пациентов

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 7 таблеток в блистере Ал/Ал. По 2, 4 или 8 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49

Заместитель Директора Представительства Волович Н.В.

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва