

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Сингуляр®**таблетки покрытые оболочкой 10 мг****Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
АО «АКРИХИН», Россия**

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «01 10 19» 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ В целом препарат Сингуляр® хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом Сингуляр® сопоставима с их частотой при приеме плацебо. <i>Дети в возрасте от 2 до 5 лет с бронхиальной астмой</i> В клинических исследованиях препарата Сингуляр® приняли участие 573 пациента в возрасте от 2 до 5 лет. В 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным нежелательным явлением (НЯ), оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у >1% пациентов, принимавших препарат Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была жажда. Различия по частоте данного НЯ между двумя группами лечения	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ В целом препарат Сингуляр® хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом Сингуляр® сопоставима с их частотой при приеме плацебо. <i>Дети в возрасте от 2 до 5 лет с бронхиальной астмой</i> В клинических исследованиях препарата Сингуляр® приняли участие 573 пациента в возрасте от 2 до 5 лет. В 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным нежелательным явлением (НЯ), оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у >1% пациентов, принимавших препарат Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была жажда. Различия по частоте данного НЯ между двумя группами лечения

119127

Старая редакция	Новая редакция
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 НЯ не изменился. <i>Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом</i> 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 НЯ, 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. <i>Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой</i> Профиль безопасности препарата у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых и сопоставим с профилем безопасности плацебо.	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 НЯ не изменился. <i>Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом</i> 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 НЯ, 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. <i>Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой</i> Профиль безопасности препарата у детей был в целом схожим с профилем безопасности у взрослых и сопоставим с профилем безопасности плацебо.

Старая редакция	Новая редакция
В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным НЯ, оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у $>1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была головная боль. Различие 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 НЯ не изменился.	В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным НЯ, оцененным как связанное с приемом препарата, наблюдавшимся у $>1\%$ пациентов, принимавших препарат Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, была головная боль. Различие 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 НЯ не изменился.
<i>Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с бронхиальной астмой</i>	<i>Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с бронхиальной астмой</i>
В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными НЯ, 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 НЯ между двумя группами лечения были статистически незначимыми. При более длительном лечении (в течение 2 лет) профиль НЯ не изменился.	В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными НЯ, 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 НЯ между двумя группами лечения были статистически незначимыми. При более длительном лечении (в течение 2 лет) профиль НЯ не изменился.
<i>Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с сезонным аллергическим</i>	<i>Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с сезонным аллергическим</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 НЯ, 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.	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 НЯ, 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 НЯ, которые бы расценивались как связанные с приемом	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 НЯ, которые бы расценивались как связанные с приемом

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	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.	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	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

Старая редакция	Новая редакция																			
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]). За время пострегистрационного применения препарата было сообщено о следующих выявленных НЯ: <i>инфекционные и паразитарные заболевания:</i> инфекции верхних дыхательных путей; <i>нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i> повышение склонности к кровотечениям, тромбоцитопения; <i>нарушения со стороны иммунной системы:</i> реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, очень редко (<1/10000) эозинофильная инфильтрация печени; <i>нарушения психики:</i> ажитация, в том числе агрессивное поведение или враждебность, тревожность, депрессия, дезориентация, нарушение внимания, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, нарушения памяти, обсессивно-компульсивные симптомы, психомоторная активность (включая раздражительность, беспокойство и тремор), сомнамбулизм, суицидальные мысли и поведение (суицидальность), тик;	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]). Нежелательные явления, о которых сообщалось в период постмаркетингового применения препарата, перечислены в таблице ниже в соответствии с системно-органными классами и специфическими нежелательными явлениями. Категории частоты были оценены на основе соответствующих клинических исследований. <table><tr><th>Системно-органный класс</th><th>Нежелательные явления</th><th>Категория частоты¹</th></tr><tr><td>Инфекции и паразитарные заболевания</td><td>инфекции верхних дыхательных путей²</td><td>очень часто</td></tr><tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</td><td>повышение склонности к кровотечениям</td><td>редко</td></tr><tr><td>тромбоцитопения</td><td>очень редко</td></tr><tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны иммунной системы</td><td>реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия</td><td>нечасто</td></tr><tr><td>эозинофильная инфильтрация печени</td><td>очень редко</td></tr><tr><td>Нарушения психики</td><td>нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность</td><td>нечасто</td></tr></table>	Системно-органный класс	Нежелательные явления	Категория частоты ¹	Инфекции и паразитарные заболевания	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	Нарушения психики	нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность	нечасто
Системно-органный класс	Нежелательные явления	Категория частоты ¹																		
Инфекции и паразитарные заболевания	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																		
Нарушения психики	нарушения сна, включая ночные кошмары, бессонница, сомнамбулизм, тревожность, возбуждение, в том числе агрессивное поведение или враждебность, депрессия, психомоторная гиперактивность	нечасто																		

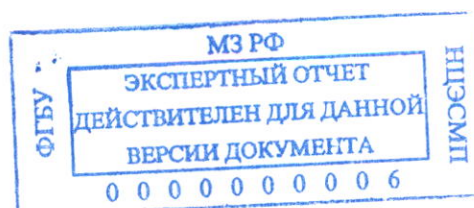
Старая редакция	Новая редакция		
нарушения со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, очень редко (<1/10000) судороги; нарушения со стороны сердца: учащенное сердцебиение; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовые кровотечения, легочная эозинофилия; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит; нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, очень редко (<1/10000) гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени); нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отёк, склонность к формированию гематом, узловатая эритема, многоформная эритема, зуд, высыпания, крапивница; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: энурез у детей; общие расстройства и нарушения в месте введения: астения (слабость)/усталость, отёки, пирексия.		(включая раздражительность, беспокойство, тремор ³)	
		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, парестезия/гипестезия, судороги	нечасто
	Нарушения со стороны сердца	учащенное сердцебиение	редко
	Нарушения со стороны	носовое кровотечение	нечасто
	дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	синдром Чардж-Стросса (СЧС) (см. раздел Особые указания)	очень редко
		легочная эозинофилия	очень редко
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 скелетно-мышечной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, включая мышечные судороги	нечасто
	Нарушения со	энурез у детей	нечасто

Старая редакция	Новая редакция		
	стороны почек и мочевыводящих путей		
	Общие расстройства и нарушения в месте введения	пирексия ⁴ астения / повышенная утомляемость, чувство общего недомогания, отеки	часто 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 Данное нежелательное явление, которое было отнесено к категории «очень часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также было отнесено к категории «очень часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях. ³ Категория частоты: редко ⁴ Данное нежелательное явление, которое было отнесено к категории «часто» у пациентов, получавших монтелукаст, также было отнесено к категории «часто» у пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях.		

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»



О.Б. Трофимова



119127