

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монтекон 4 mg гранули  
Montecon 4 mg granules

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Едно саше гранули съдържа 4 mg монтелукаст (*montelukast*), еквивалентни на 4,160 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули.

Бели до почти бели гранули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210205
Разрешение №	ДВ/СА/СР-55343
Одобрение №	21. 07. 2021

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Монтекон е показан за лечение на астма като допълнително лечение при тези пациенти на 6 месеца до 5 години с лека до средна по тежест астма, при които има недостатъчен контрол чрез инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите  $\beta$ -агонисти „при нужда“ не осигуряват достатъчен клиничен контрол на астмата.

Монтекон може освен това да се използва като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти на 2 до 5 години с лека персистираща астма, които нямат настояща анамнеза за сериозни пристъпи на астма, които изискват употреба на перорални кортикостероиди и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

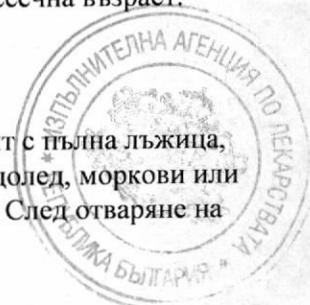
Монтекон също така е показан за профилактика на астма, от 2 годишна възраст и нагоре, при която преобладаващ компонент е бронхоконстрикция, предизвикана от усилие.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт се дава на деца под родителски контрол. Дозировката при педиатрични пациенти от 6 месеца до 5 годишна възраст е едно саше гранули от 4 mg дневно, прието вечер. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. Данните от клинични проучвания за ефикасността при педиатрични пациенти от 6 месеца до 2 години с персистираща астма са ограничени. Пациентите трябва да бъдат оценени за подобрене след 2 до 4 седмици лечение с монтелукаст натрий. Лечението трябва да се прекрати, ако не се наблюдава подобрене. Монтекон 4 mg гранули не се препоръчва под 6 месечна възраст.

#### Начин на приложение

Монтекон гранули може да се дадат или директно в устата или да се смесят с пълна лъжица, студена или със стайна температура мека храна (напр. ябълкова каша, сладолед, моркови или ориз). Сашето не бива да се отваря, докато няма готовност да се употреби. След отваряне на



сашето, цялата доза Монтекон гранули трябва да се даде незабавно (в рамките на 15 минути).

Ако са размесени с храна, Монтекон гранули не бива да се оставят за употреба по-късно. Монтекон гранули не са предназначени да се разтварят в течности, за да се приемат. Течности обаче могат да се дават веднага след приложението. Монтекон гранули могат да се прилагат независимо от времето на хранене.

#### *Общи препоръки*

Терапевтичният ефект на Монтекон върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължават да приемат Монтекон дори ако симптомите на астма са под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

#### *Монтекон като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека, постоянна астма*

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при деца с лека персистираща астма трябва да се вземе предвид при пациенти, които нямат настояща анамнеза за сериозни пристъпи на астма, изискващи употребата на перорални кортикостероиди и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Леката персистираща астма се дефинира като астматични симптоми по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), нуждата от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на системата стъпка по стъпка за лечение на астма, трябва да бъде оценено. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

#### *Монтекон за профилактика на астма за пациенти от 2 до 5 годишна възраст, при които преобладаващ компонент е бронхоконстрикция, предизвикана от усилие*

При пациенти на възраст от 2 до 5 години бронхоконстрикцията, предизвикана от усилие може да е преобладаващ израз на персистираща астма това изисква лечение с инхалаторни кортикостероиди. При тези пациенти трябва да се направи оценка след 2 до 4 седмици след лечението с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен отговор, трябва да се вземе предвид допълнително или различно лечение.

#### *Лечение с Монтекон във връзка с друго лечение на астма*

Когато лечението със Монтекон се използва като допълваща терапия към инхалаторни кортикостероиди, Монтекон не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Налични са 10 mg филмирани таблетки за деца на 15 и повече години. Налични са 5 mg таблетки за дъвчене за деца от 6 до 14 годишна възраст.

Налични са 4 mg таблетки за дъвчене като алтернативна форма за деца от 2 до 5 годишна възраст.



### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество и някои от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диагнозата за персистираща астма при много малки деца (6 месеца-2 години) трябва да е установена от педиатър или пулмолог.

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение тяхното обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни  $\beta$ -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако те имат нужда от повече инхалации бързодействащ  $\beta$ -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че пероралните кортикостероиди могат да се намалят, когато се взимат едновременно с монтелукаст.

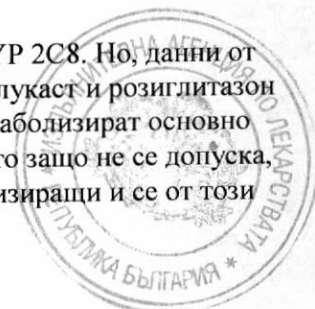
В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст може да настъпи системна еозинофилия, понякога изявяваща се с клинични прояви на васкулит съответстващи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Вероятността левкотриеновият рецепторен антагонист да е свързан с възникването на синдрома на Churg- Strauss не може нито да бъде изключен, нито доказан. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето, и/или невropатия при техните пациенти. При пациенти, при които се развият тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и техните лечебни схеми преразгледани.

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани обичайно за профилактиката или хроничното лечение на астма. В клиничните изпитвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP3A4, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Но, данни от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи и се от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон, репаглинид).



## 4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

### Бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти във връзка с въздействието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие.

Ограничени данни от наличната база данни относно бременност не предполага непредвидена връзка между Монтекон и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са били съобщавани рядко в световния постмаркетингов опит.

Монтекон може да бъде използван по време на бременността само ако е несъмнено наложително.

### Кърмене

Проучвания при плъхове, показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Монтекон може да бъде използван от кърмещи майки само ако е несъмнено наложително.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтекон не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, отделни индивиди са съобщавали за сънливост или замаяност.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 възрастни пациенти на 15 и повече години;
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години;
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години;
- 4 mg гранули при 175 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години

Следните лекарство-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитвания често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при пациенти лекувани с монтелукаст и с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:

Класификация според телесна система	Възрастни пациенти	Педиатрични пациенти	Педиатрични пациенти	Педиатрични пациенти
	15 и повече годишни (две 12-седмични изпитвания; n = 17)	от 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване n = 201) (две 56-седмични изпитвания; n = 615)	от 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване n = 461) (едно 48-седмично изпитване; n = 278)	от 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично изпитване n = 175)
Нарушения на нервната	главоболие	главоболие		хиперкинезия



**система**

**Респираторни,  
гърдни и  
медиастинални  
нарушения**

астма

**Стомашно-  
чревни  
нарушения**

болка в корема

болка в корема

диария

**Нарушения  
на кожата и  
подкожната  
тъкан**

екзематозен дерматит,  
обрив

**Общи  
нарушения  
и ефекти на  
мястото на  
приложение**

жажда

При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 12 месеца при деца от 6 до 14 годишна възраст, профилът на безопасност не се е променил.

Обобщено, 502 деца на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или повече и 534 пациента за 12 месеца или повече. При продължително лечение, профилът на безопасност не се е променил при тези пациенти.

Профилът на безопасност при деца на възраст от 6 месеца до 2 години не се е променил при лечение до 3 месеца.

**Следните нежелани реакции са докладвани през пост-маркетинговия период.**

**Нарушения на кръвта и лимфната система:** повишена склонност към кървене.

**Нарушения на имунната система:** реакции на свръхчувствителност включващи анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб.

**Психични нарушения:** нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, безсъние, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение и тремор), депресия, мисли за самоубийство и поведение (самоубийствено) в много редки случаи.

**Нарушения на нервната система:** замаяност, сънливост, парестезия / хипоестезия, гърчове.

**Сърдечни нарушения:** палпитации.

**Стомашно-чревни нарушения:** диария, сухост в устата, диспепсия, гадене, повръщане.

**Хепато-билиарни нарушения:** увеличени нива на серумните трансaminaзи (АЛТ, АСАТ), холестатичен хепатит.



**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, сърбеж, обрив, еритема нодозум.

**Нарушения на мускулно-скелетната система и подкожната тъкан:** артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:** астения/умора, неразположение, оток.

Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss (CSS) по време на лечението с монтелукаст при пациенти с астма (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания - до 900 mg/дневно за приблизително една седмица, без клинично значими нежелани реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични изпитвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечна възраст). Клиничните и лабораторни наблюдавани находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца. В повечето от доклади за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често възниквалите нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват болка в корема, безсъние, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

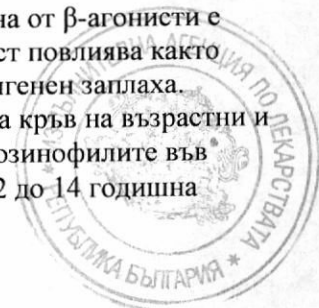
### 5. Фармакологични свойства

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Антагонисти на левкотриеновия рецептор АТС код: R03DC03

Цистеинил-левкотриените (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил - левкотриенови (CysLT) рецептори, които се намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват реакции на въздухоносните пътища, включващи бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD<sub>4</sub> при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β-агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенен заплах. Монтелукаст, в сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и деца. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст значимо намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в хрчката). При възрастни и деца от 2 до 14 годишна



възраст, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В изпитвания при възрастни, монтелукаст, 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрене в сутрешния ФЕО1 (10,4% спрямо 2,7% промяна спрямо изходните стойности), АМ скорост на пиковия ексираторен поток (PEFR) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности) и значително понижава общата употреба на  $\beta$ -агонист (-26,1% спрямо -4,6% промяна спрямо изходните стойности). Подобренето на докладвания брой от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Изпитвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО1: 5,43% спрямо 1,04%; употреба на  $\beta$ -агонист: -8,70% спрямо 2,64%). В сравнение с инхалационен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу beclomethasone, респективно за ФЕО1: 7,49% спрямо 13,3%; употреба на  $\beta$ -агонист: -28,28% спрямо -43,89%). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с беклометазон постигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене на ФЕО1 от приблизително 11% или повече от изходните докато приблизително 42% от пациентите лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

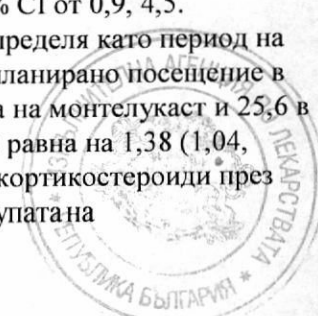
В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО1 8,71% спрямо 4,16% промяна спрямо изходните стойности; АМ PEFR 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-агонисти при нужда (-11,7% спрямо + 8,2% промяна спрямо изходните стойности).

В 12-месечно изпитване сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти от 6 to 14 годишна възраст с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон при увеличение на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първичен краен показател. Средно за 12-месечния период на лечение процента RFDs на астмата се увеличават от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение в процента RFDs на астмата е статистически значимо (-2,8 с 95 % CI от -4,7, -0,9), но в границите да не се определи като клинично по-малко. И монтелукаст и флутиказон също подобряват астматичния контрол на второстепенни променливи оценки през 12 месечния период на лечение:

ФЕО1 се увеличава от 1,83 l до 2,09 l в групата на монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение на ФЕО1 е -0,02 l с 95% CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е 0,6% в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7% в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS промяна спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е значителна: - 2,2% с 95% CI от -3,6, -0,7.

Процентът дни, в които се употребява  $\beta$ -агонист намаляват от 38,0 на 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS за процента дни, в които се употребява  $\beta$ -агонист е значителна: 2,7 с 95% CI от 0,9, 4,5.

Процентът пациенти с астматични пристъпи (астматичния пристъп се определя като период на влошаване на астмата, които изисква лечение с перорални стероиди, непланирано посещение в лекарски кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; разликата в отношението (95% CI) е значителна: равна на 1,38 (1,04, 1,84). Процентът пациенти използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на изпитването е 17,8 % в групата на монтелукаст и 10,5 % в групата на





флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS е значителна: 7,3% с 95%CI от 2,9; 11,7.

В 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно съществено подобрява параметрите за контрол на астмата, независимо от използването на придружаваща терапия (инхалационни/небулизирани кортикостероиди или инхалационен/небулизиран натриев кромогликат), в сравнение с плацебо. Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст значително подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така значително намалява нуждата от използване на бета-агонисти „при нужда“ и от животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст са имали значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението е постигнат след първата доза.

В 12-месечно, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст с лека астма и епизодични екзаберации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ( $p \leq 0,001$ ) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзаберация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), [ЕЕ дефинирано като  $\geq 3$  последователни с дневни симптоми, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалационни) или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишното ниво на ЕЕ е 31,9%, с 95% CI на 16,9, 44,1.

При педиатрични пациенти от 6 месеца до 2 години ефикасността на монтелукаст се подкрепя чрез екстраполация на демонстрираната ефикасност при пациенти с астма на 2 години и по-големи и на базата на подобни фармакокинетични данни, както и на допускането, че протичането на заболяването, патофизиологията и ефекта на лекарствения продукт са значително подобни сред тези популации.

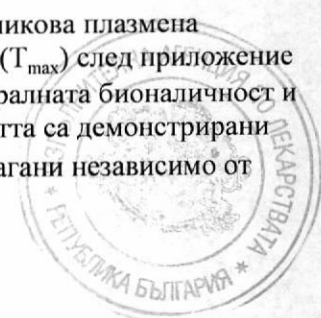
Значително намаление на индуцираната от усилие бронхоконстрикция (ЕІВ) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на ФЕО<sub>1</sub> 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходните стойности ФЕО<sub>1</sub> 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на ЕІВ също е демонстрирано в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на ФЕО<sub>1</sub> 18,27% спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 5% от изходното ФЕО<sub>1</sub> 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете изпитвания е демонстриран в края на едnodневен дозиращ интервал.

При чувствителни към аспирин астматици получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води да значително подобрене в контрола на астмата (ФЕО<sub>1</sub> 8,55% спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) за филмираните таблетки от 10 mg се достига 3 часа ( $T_{max}$ ) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 64%. Пероралната бионаличност и  $St_{max}$  не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични изпитвания, при които 10 mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на поемане на храна.



С таблетките за дъвчене от 5 mg  $C_{max}$  се достига 2 часа след приложение при възрастни на гладно. Средната перорална бионаличност е 73% и се намалява до 63% при стандартно хранене. След приложение на таблетките за дъвчене от 4 mg на педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст на гладно,  $C_{max}$  се достига 2 часа след приложение. Средната  $C_{max}$  е 66% по-висока, докато средната  $C_{min}$  е по-ниска при възрастни получавали 10 mg таблетки.

#### Разпределение

Монтелукаст се свързва с повече от 99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Изпитвания при плъхове с радиомаркиран монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

#### Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В изпитвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст са неизмерими при стационарно състояние при възрастни и деца.

*In vitro* изпитвания, при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

#### Елиминиране

При здрави възрастни плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 mL/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86 % от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0,2% - в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

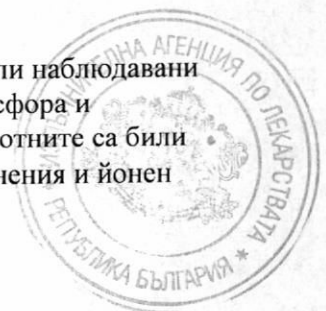
#### Характерни особености на пациента

Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в старческа възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания с пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболитите се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбрено увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-пъти над препоръчителната доза при възрастни) се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителната доза от 10 mg дневно.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен



дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти по-голяма доза от клиничната). При проучвания при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване с плъхове за фертилността, е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти клиничната доза). В проучвания със зайци, е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролни животни при приложение на доза 24 пъти над клиничната. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5 000 mg/kg при мишки и плъхове, (15 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и 30 000 mg/m<sup>2</sup> съответно при плъхове) максимално изпитана доза. Тази доза отговаря на 25 000 пъти препоръчителната човешка дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за УВА, УВБ или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти над клиничната доза).

Монтелукаст не е бил мутагенен в *in vitro* и *in vivo* тестванията, нито туморогенен при гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Хидроксипропилцелулоза  
Триосновен натриев фосфат додекахидрат  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Монтекон 4 mg гранули са опаковани в сашета от трислойно PET/Alu/LDPE фолио, поставени в картонена кутия по 30 сашета, придружени от листовка с информация за пациента.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД  
бул. „Пејо К. Яворов“ №44, ет.1  
София 1164  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2021

