KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AİRFİX® 4 mg çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Montelukast sodyum	4.157 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum	16.000 mg
Aspartam (E951)	0.800 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti.

Pembe, oval, bikonveks, çiğneme tabletleri.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AİRFİX 4 mg çiğneme tableti, 2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda persistan astım tedavisi (gündüz ve gece semptomlarının önlenmesi, aspirine duyarlı astım hastalarının tedavisi ve egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyonun önlenmesi) için endikedir.

AİRFİX 4 mg çiğneme tableti, 2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit (yıl boyu devam eden) semptomlarının giderilmesi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 defa 4 mg çiğneme tabletidir. Tabletler yutulmadan önce çiğnenmelidir. Yiyecek ile alınması durumunda, yiyeceklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün yetişkin gözetimi altında olan bir çocuğa verilmelidir.

<u>2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım</u>

AİRFİX günde bir kez akşamları alınmalıdır.

Alerjik rinit:

2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit

Alerjik rinit için AİRFİX günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve alerjik rinit:

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir adet 4 mg çiğneme tableti almalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Genel öneriler

Astım parametreleri üzerinde AİRFİX'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar.

- Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de AİRFİX almaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2.). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Montelukastın 6–14 yaş arası astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği, yeterli, iyi kontrol edilmiş çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Bu yaş grubundaki güvenlilik ve etkililik profilleri erişkinlerdekiyle benzerdir.

Montelukastın 2–14 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit tedavisi ve 6 aylık–14 yaş arası pediyatrik hastalarda pereniyal alerjik rinit tedavisindeki etkililiği, 15 yaş ve üzeri alerjik rinitli hastalarda gösterilen etkililiğin ekstrapolasyonu ile ve bu popülasyonlarda hastalık seyrinin, patofizyolojisinin ve ilacın etkisinin bu popülasyonlarda oldukça benzer olduğu varsayımıyla desteklenmektedir.

Montelukastın 2–5 yaş arası astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği yeterli, iyi kontrol edilmiş verilerle gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Bu yaş grubunda montelukastın etkililiği 6 yaş ve üzeri astımlı hastalarda gösterilen etkililiğe dayanarak genelleştirilmiştir ve benzer farmakokinetik verilere ve hastalık seyrinin, patofizyolojisinin ve ilacın etkisinin bu popülasyonlarda oldukça benzer olduğu varsayımına dayanır. Bu yaş grubundaki etkililik 2–5 yaş arası hastalarda yürütülen büyük bir iyi kontrol edilmiş güvenlilik çalışmasındaki araştırma amaçlı etkililik değerlendirmeleriyle desteklenir.

Montelukastın 2–14 yaş arası alerjik rinitli hastalardaki güvenliliği 2–14 yaş arası astımlı pediyatrik hastalarda yürütülen çalışmaların verileriyle desteklenmektedir. 2–14 yaş arası mevsimsel alerjik rinitli pediyatrik hastalarda yürütülen bir güvenlilik çalışması benzer güvenlilik profili göstermiştir (bkz. bölüm 4.8.).

Geriyatrik popülasyon:
Montelukast klinik çalışmalarına dahil edilen toplam denek sayısının %3.5'ini 65 yaş ve üzeri kişiler ve %0.4'ünü 75 yaş ve üzeri kişiler oluşturmuştur. Bu kişiler ile daha genç kişiler arasında güvenlilik veya etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtlar yönünden farklar belirlememiştir. Ancak bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

Diğer astım tedavileriyle birlikte AİRFİX ile tedavi:
İnhale kortikosteroidler: İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β-2 agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde AİRFİX tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak, AİRFİX ile tedaviyi başlatmak için hiçbir zaman steroidler aniden kesilmemelidir.

15 yaş ve üstü yetişkinler ve ergenler için 10 mg film kaplı tabletler mevcuttur.
6-14 yaş arası pediatrik hastalar için 5 mg çiğneme tabletleri mevcuttur.
6 aylık – 5 yaş arası pediatrik hastalar için AİRFİX 4 mg saşe mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar
AİRFİX, bu ürünün etkin maddesine veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Hastalara oral montelukastı akut astım ataklarının tedavisi için hiçbir zaman kullanmamaları ve kendi olağan kurtarıcı ilaçlarını bu amaçla kullanmak üzere kolayca erişebilecekleri bir yerde

göz önünde tutmaları gerektiği söylenmelidir. Akut bir atak yaşandığında kısa etkili inhale bir beta-agonist kullanılmalıdır. Hastalar kısa etkili beta-agonistlerin normalden daha fazla inhalasyonuna ihtiyaç duyduklarında mümkün olan en kısa sürede doktorlarına başvurmalıdır.

Montelukast inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır.

Eş zamanlı olarak montelukast verildiğinde oral kortikosteroidlerin dozunun azaltılabileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.

Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast kullanan tüm yaş gruplarında davranış değişiklikleri, depresyon ve intihar eğilimi gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).
Tedavi kesilmediği takdirde semptomlar ciddi olabilir ve devam edebilir.
Bu nedenle, tedavi sırasında nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkarsa montelukast ile tedavi kesilmelidir.
Hastalara ve / veya bakıcılara nöropsikiyatrik olaylara karşı dikkatli olmalarını tavsiye ediniz ve hastaların davranışlarında bu değişiklikler meydana gelirse doktorlarını bilgilendirmelerini söyleyiniz.

Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, montelukast gibi antiastım ajanlarıyla tedavi edilen hastalar sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler; bu tabloya, genellikle sistemik kortikosteroid ilaçlar ile tedavi edilen ve Churg-Strauss sendromu adı verilen bir bozuklukla uyumlu vaskülitin klinik özellikleri zaman zaman eşlik edebilir. Bu olaylar her zaman olmamakla birlikte genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltımı ya da kesilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Lökotrien reseptör antagonizmi ile nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da hekimler hastalarında ortaya çıkan eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen pulmoner semptomlar, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu semptomların geliştiği hastalar tekrar değerlendirilmeli ve aldıkları tedavi rejimleri gözden geçirilmelidir.

Montelukast tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

<u>Yardımcı madde:</u>

Sodyum:

Bu ilaç her bir çiğneme tableti başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

Aspartam (E951):

Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır. Fenilalaninin vücuttan düzgün şekilde dışarı atılamaması nedeniyle vücutta birikmesi ile oluşan nadir bir genetik hastalık olan fenilketonüri hastalığı olan insanlar için zararlı olabilir. Bu ilaç her 4 mg çiğneme tableti için 0.800 mg aspartam içermektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Montelukast astım profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulanmıştır. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozu aşağıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil estradiol / noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Montelukastın plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) eş zamanlı olarak fenobarbital uygulanan hastalarda yaklaşık %40 azalmıştır. Montelukast CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 ile metabolize edildiğinden, özellikle çocuklara fenitoin, fenobarbital ve rifampisin gibi CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 indükleyicileriyle birlikte montelukast uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

İn vitro çalışmalar montelukastın CYP 2C8'in güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Ancak montelukast ve rosiglitazonu (esas olarak CYP 2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünleri temsil eden bir araştırma sübstratı) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri montelukastın CYP 2C8'i *in vivo* koşullarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, montelukastın bu enzim tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn. paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

İn vitro çalışmalar montelukastın CYP 2C8, 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımını 4.4 kat artırdığını göstermiştir. Dolayısıyla veya diğer potent CYP 2C8 inhibitörleri gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmez. Ancak advers reaksiyonlarda bir artış potansiyeli nedeni ile dikkatli olunmalıdır. *İn vitro* verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn., trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca, montelukastın sadece itrakonazol ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı artışa yol açmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda herhangi bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlarda montelukast kullanımı ile major doğum defektlerini değerlendiren, prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen veriler ilaç ile ilişkili bir risk oluşturmadığını göstermiştir. Mevcut çalışmalar, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları, küçük numune büyüklüğü dahil, metodolojik limitlere sahiptir.

AİRFİX gebelik döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

Laktasyon dönemi
Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın sütle atıldığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

AİRFİX sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, montelukast klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek sistemik maruziyette doğurganlığı veya üreme performansını etkilememiştir. Sıçanlarda yapılan bir dişi doğurganlığı çalışmasında, 200 mg/kg/gün dozunda (klinik sistemik maruziyetin >69 katı) yavruların ağırlığında az bir düşüş görülmüştür. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruziyetin >24 katı sistemik maruziyetteki tamamlanmamış kemikleşme insidansının, eşzamanlı kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında

daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anomali görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasenta bariyerini geçtiği ve süte karıştığı kanıtlanmıştır.

Montelukastın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AİRFİX'in hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Ancak, çok nadir vakalarda uyuşukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Persistan astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 ergen ve erişkin hastada
- 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik hastada
- 4 mg çiğneme tabletleri 2-5 yaş arasındaki 851 pediyatrik hastada

Intermitan astım hastalarında yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir.

- 4 mg granül ve çiğneme tabletleri 6 ay-5yaş arasındaki 1038 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 2-5 yaş arasında pediyatrik astımlı hastalarda (bir 12 haftalık çalışma, n=46l), (bir 48 haftalık çalışma n=278) yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak (≥1/100, <1/10) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Susama

Montelukastla tedavi edilen **15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışma n=795)** ergen ve erişkin astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak (≥1/100, <1/10) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Montelukastla tedavi edilen **6-14 yaş arasındaki pediyatrik** astımlı hastalarda yapılan (bir 8 haftalık çalışma n=201), (iki 56 haftalık çalışma, n=615) klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak (≥1/100, <1/10) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 12 aya kadar güvenlilik profili değişmemiştir.

Kümülatif olarak 2-5 yaş arasındaki 502 pediyatrik hasta en az 3 ay boyunca montelukastla tedavi edilmiş, 338 hasta 6 ay veya daha uzun süre ve 534 hasta 12 ay veya daha uzun süre tedavi edilmiştir. Bu hastalarda da uzun süreli tedavide güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir İstenmeyen Olay Terimi için, klinik çalışmalar veri tabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır: Çok Yaygın (≥1/10), Yaygın (≥1/100 ila <1/10), Yaygın Olmayan (≥1/1000 ila <1/100), Seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), Çok seyrek (<1/10000), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu †

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anaflaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Hepatik eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık dahil ajitasyon, depresyon, uyurgezerlik, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor§ dahil)

Seyrek: Dikkat eksikliği, bellek bozukluğu, tik

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), obsesif kompulsif semptomlar, disfemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, sersemlik, parestezi/hipoestezi, nöbet

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Epistaksis

Çok seyrek: Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. Bölüm 4.4), pulmoner eozinofili

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare‡, bulantı‡, kusma‡

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Hepatobiliyer hastalıklar:

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

Çok seyrek: Hepatit (Kolestatik, hepatoselüler ve mikst tip karaciğer hasarı dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü‡

Yaygın olmayan: Morluk, ürtiker, prurit

Seyrek: Anjiyoödem

Çok seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları dahil miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Çocuklarda enürezis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Pireksi‡

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, kırgınlık, ödem

† Montelukast alan hastalarda Çok Yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da Çok Yaygın olarak bildirilmiştir.

‡ Montelukast alan hastalarda Yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da Yaygın olarak bildirilmiştir.

§ Sıklık kategorisi: Seyrek

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Montelukast doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında montelukast erişkin hastalara 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşılmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyimde ve montelukast ile yapılan klinik çalışmalarda akut doz aşımı bildirimleri yapılmıştır. Bunlar erişkinlerde ve çocuklarda 1000 mg kadar yüksek dozları bildiren raporları içermektedir (42 aylık bir çocukta yaklaşık 61 mg/kg). Gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları erişkin ve pediyatrik hastalardaki güvenlilik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur.

Doz aşımı belirtileri

En sık görülen istenmeyen olaylar montelukastın güvenlilik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, uyku hali, susama, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivitedir.

Doz aşımı tedavisi

Montelukast ile doz aşımının tedavisi hakkında özel bir bilgi mevcut değildir. Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Lökotrien reseptör antagonistleri

ATC Kodu: R03DC03

Etki mekanizması

Sisteinil lökotrienler (LTC_4, LTD_4, LTE_4) mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuvar eikosanoidlerdir.

Bu önemli pro-astmatik mediatörler, bronkokonstrüksiyon, mukus salgılanması, vasküler geçirgenlik ve eozinofil göçü dahil olmak üzere insan hava yolunda bulunan ve hava yolu etkilerine neden olan sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır.

Farmakodinamik etkiler

Montelukast, CysLT1 reseptörüne yüksek afinite ve seçicilikle bağlanan, oral aktif bir bileşendir. Klinik çalışmalarda, 5 mg gibi düşük dozlarda montelukast, LTD4 solunması nedeniyle gelişen bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmaktadır. Oral uygulamadan sonraki 2 saat içinde bronkodilastasyon gözlemlenmiştir. Bir β-agonistinin neden olduğu bronkodilatasyon etkisi, montelukastın neden olduğu etkiye aditiftir. Montelukast tedavisi, antijen zorlaması kaynaklı hem erken hem de geç evre bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmıştır. Montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında erişkin ve pediyatrik hastalarda periferik kan eozinofillerini azaltmıştır. Ayrı bir çalışmada, montelukast tedavisi hava yollarında (balgamda ölçülen) eozinofilleri belirgin biçimde azaltmıştır. Erişkin ve 2 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda, montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında periferik kan eozinofillerini azaltırken klinik astım kontrolünü artırmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, günde bir kez 10 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında sabah FEV1 (bazala göre %10,4'e karşı %2,7 değişim) ve sabah pik ekspiratuar akım hızında (bazala göre 24,5 L/dk.'ya karşı 3,3 L/dk. değişim) belirgin iyileşme, toplam β-agonist kullanımında belirgin düşüş (bazala göre -%26,1'e karşı -%4,6 değişim)

sağlamıştır. Hastaların bildirdiği gündüz ve gece astım semptomu skorlarındaki iyileşme plaseboya göre belirgin biçimde daha iyidir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, montelukastın inhalasyon kortikosteroidlerinin klinik etkisine katkıda bulunma becerisi kanıtlanmıştır (bazala göre beklometazon inhalasyonu + montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim %, sırasıyla FEV1: %5,43'e %1,04; β-agonist kullanımı: -%8,70'e %2,64). Beklometazon inhalasyonuyla (inhalasyon cihazı yoluyla günde iki kez 200 µg) karşılaştırıldığında, montelukast daha hızlı ilk yanıt göstermiştir ancak 12 haftalık çalışmada beklometazon daha yüksek ortalama tedavi etkisi göstermiştir (montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim %, sırasıyla FEV1: %7,49'a %13,3; β-agonist kullanımı: -%28,28'e -%43,89). Ancak, beklometazonla karşılaştırıldığında yüksek bir hasta yüzdesi montelukastla benzer klinik yanıtlara ulaşmıştır (örn. beklometazonla tedavi edilen hastaların %50'si FEV1'de bazala göre yaklaşık %11 veya daha yüksek iyileşmeye ulaşırken, montelukastla tedavi edilen hastaların %42'si aynı yanıta ulaşmıştır).

2 ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, birlikte kullanılan kontrol tedavilerinden bağımsız olarak (kortikosteroid inhalasyonu/nebulizasyonu veya sodyum kromoglikat inhalasyonu/nebulizasyonu), günde bir kez 4 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrollerinde iyileşme sağlamıştır. Hastaların %60'ı başka bir kontrol tedavisi kullanmamaktadır. Plaseboyla karşılaştırıldığında montelukast gündüz semptomlarında (öksürük, hırıltı, soluma güçlüğü ve aktivite kısıtlaması dahil) ve gece semptomlarında iyileşme sağlamıştır. Montelukast ayrıca plaseboyla karşılaştırıldığında "gerektikçe" β-agonist kullanımını ve kötüye giden astım için kortikosteroid kurtarma tedavisini azaltmıştır. Montelukast alan hastaların astımsız geçirdiği gün sayısı plasebo alanlardan daha yüksektir. İlk dozdan itibaren tedavi etkisine ulaşılmıştır.

Hafif astım ve epizodik alevlenme yaşayan 2 ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 4 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında astım alevlenmelerinin (AA) yıllık oranını belirgin biçimde azaltmıştır ($p<0.001$) (sırasıyla 1,60 AA'ya 2,34 AA) [AA, β-agonist kullanımı veya kortikosteroid (oral veya inhalasyon) ya da astım için hastaneye yatış gerektiren gündüz semptomları olan ardışık ≥3 gün olarak tanımlanmaktadır]. Yıllık AA oranındaki düşüş yüzdesi %31,9'dır ve %95 GA 16,9, 44,1'dir.

Aralıklı astım yaşayan ama persistan astım olmayan 6 aylık ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, montelukast tedavisi 12 ay boyunca günde bir kez 4 mg rejiminde veya her aralıklı semptom epizodunun başlangıcında uygulanan 12 günlük bir

seri biçiminde uygulanmıştır. Astım atağıyla (doktor muayenehanesine, acil servise veya hastaneye planlanmamış ziyaret gibi bir sağlık hizmeti veya oral, intravenöz ya da intramüsküler kortikosteroid kullanılmasını gerektiren bir astım epizodu olarak tanımlanmaktadır) sonuçlanan astım epizotlarının sayısı açısından 4 mg montelukast ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasında belirgin bir fark gözlemlenmemiştir.

6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, günde bir kez 5 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında solunum işlevini belirgin biçimde iyileştirmiş (FEV1'de bazala göre %8,71'e %4,16 değişim; sabah pik ekspiratuar akım hızında bazala göre 27,9 L/dk'ye 17,8 L/dk değişim) ve "gerektikçe" β-agonist kullanımını azaltmıştır (bazala göre -%11,7'ye +%8,2 değişim).

Hafif persistan astımı olan 6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastaların astım kontrolünde montelukastın etkililiğinin flutikazon inhalasyonuyla karşılaştırıldığı 12 aylık bir çalışmada, montelukast, primer bitiş noktası olan astım kurtarması kullanılmayan gün (RFD) yüzdesinin artırılmasında flutikazonla eşit etki göstermiştir. 12 aylık tedavi döneminin ortalamasında, astım RFD'lerinin yüzdesi montelukast grubunda 61,6'dan 84.0'a yükselirken, flutikazon grubunda 60,9'dan 86,7'ye yükselmiştir. Astım RFD'lerinin yüzdesinde ortalama en küçük kare artışı açısından gruplar arasındaki fark istatistik açıdan anlamlıdır (-2,8, %95 GA -4,7, -0,9) ama klinik açıdan eşit etkililik için belirlenen limitin içindedir. Montelukast ve flutikazon 12 aylık tedavi döneminde incelenen sekonder değişkenlere göre astım kontrolünü iyileştirmiştir:

FEV1, montelukast grubunda 1,83 L'den 2,09 L'ye, flutikazon grubunda 1,85 L'den 2,14 L'ye yükselmiştir. FEV1'de ortalama en küçük kare artışı açısından gruplar arasındaki fark -0,02 L'dir ve %95 GA -0,06, 0,02'dir. Öngörülen FEV1 % açısından bazala göre ortalama artış montelukast tedavi grubunda %0,6, flutikazon tedavi grubunda %2,7'dir. Öngörülen FEV1 % açısından bazala göre değişim için en küçük kare ortalamalarındaki fark belirgindir: -%2,2, %95 GA -3,6, -0,7.

β-agonist kullanılan gün yüzdesi montelukast grubunda 38,0'dan 15,4'e, flutikazon grubunda 38,5'ten 12,8'e düşmüştür. β-agonist kullanılan gün yüzdesi için en küçük kare ortalamaları için gruplar arasındaki fark belirgindir: 2,7, %95 GA 0,9, 4,5.

Astım atağı (astımın kötüleştiği ve oral steroid tedavisi, doktor muayenehanesine veya acil servise planlanmamış ziyaret veya hastaneye yatış gerektiren bir dönem olarak tanımlanmaktadır) yaşayan hastaların yüzdesi, montelukast grubunda 32.2, flutikazon grubunda 25,6'dır; olasılık oranı (%95 GA) belirgindir: =1,38 (1,04, 1,84).

Çalışma döneminde sistemik (çoğunlukla oral) kortikosteroid kullanan hastaların yüzdesi montelukast grubunda %17,8, flutikazon grubunda %10,5'tir. En küçük kare ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark belirgindir: %7,3, %95 GA 2,9, 11,7.

Erişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, egzersiz indüklü bronkokonstriksiyonda (EİB) belirgin düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %22,33, plasebo için %32,40; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 44,22 dk.'ya karşı 60,64 dk.). Bu etki, 12 haftalık çalışma süresi boyunca tutarlıydı. 6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da EİB'de düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %18,27'ye %26,11; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 17,76 dk.'ya karşı 27,98 dk.). Her iki çalışmadaki etki, günde bir kez doz uygulaması aralığının sonunda kanıtlanmıştır.

Aspirine duyarlı ve eşzamanlı olarak kortikosteroid inhalasyonu ve/veya oral kortikosteroid alan astım hastalarında, montelukast tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrolünde belirgin iyileşmeyle sonuçlanmıştır (FEV1'de bazala göre %8,55'e -%1,74 değişim, toplam β-agonisti kullanımında bazala göre -%27,78'e karşı %2,09 değişim).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Montelukast oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 10 mg film tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama pik plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 3 saatte (T_{maks}) ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} alınan standart öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkinlik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

5 mg çiğneme tabletiyle C_{maks}'a yetişkinlerde açken uygulamadan 2 saat sonra ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım %73'dür ve standart bir öğünle %63'e düşer.

4 mg çiğneme tabletiyle C_{maks}'a 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda açken uygulamadan 2 saat sonra ulaşılır. 10 mg tablet alan yetişkinlerde C_{maks} %66 daha yüksekken, C_{min} daha düşüktür.

Dağılım

Montelukast plazma proteinlerine %99'dan daha yüksek oranda bağlanır. Montelukastın kararlı durum dağılım hacmi 8–11 litre arasındadır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukast ile sıçanlarda yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerini minimal olarak geçtiğini göstermektedir.

Ayrıca, radyoizotopla işaretlenmiş materyalin dozdan sonra 24 saatteki konsantrasyonları diğer tüm dokularda minimaldir.

Biyotransformasyon

Montelukast yaygın şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda kararlı durumda ölçülemeyecek kadar düşüktür.

Sitokrom P450 2C8, montelukast metabolizmasındaki ana enzimdir. Ek olarak, CYP 3A4 ve 2C9'un küçük bir katkısı olabilir, ancak bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazolün, günlük 10 mg montelukast alan sağlıklı deneklerde montelukastın farmakokinetik değişkenlerini değiştirmediği gösterilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez. Metabolitlerin montelukastın terapötik etkisine katkısı minimal düzeydedir.

Eliminasyon

Montelukastın plazma klerensi sağlıklı erişkinlerde ortalama 45 ml/dakikadır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukastın oral bir dozundan sonra, radyoaktivitenin %86'sı 5 günlük feçes örneklerinde ve <%0,2'si idrarda saptanmıştır. Montelukastın oral biyoyararlanım rakamlarıyla birlikte ele alındığında bu, montelukast ve metabolitlerinin neredeyse sadece safra yoluyla atıldığını gösterir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Montelukastın farmakokinetik verileri 50 mg'a kadar oral dozlarda lineere yakındır. 10 mg montelukastın günde tek doz kullanımı sırasında ana ilaç plazmada çok az miktarda birikmiştir (yaklaşık %14).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığından, böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması beklenmez.

Montelukastın yüksek dozları uygulandığında (önerilen yetişkin dozunun 20 ve 60 katı) plazma teofilin konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu etki önerilen günde bir kez 10 mg dozuyla görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlardaki toksisite çalışmalarında serum biyokimyasında ALT, glukoz, fosfor ve trigliserid düzeylerinde küçük, geçici değişiklikler görülmüştür. Hayvanlardaki toksisite bulguları; artmış tükürük salgılanması, gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkı ve iyon dengesizliğidir. Bu olaylar klinik dozajda görülen sistemik maruz kalımın >17 katına yol açan dozajlarda ortaya çıkmıştır. Maymunlarda istenmeyen etkiler günde 150 mg/kg'dan yüksek dozlarda (klinik dozda görülen sistemik maruz kalımın >232 katı) görülmüştür. Hayvan çalışmalarında montelukast klinik sistemik maruz kalımın 24 katından daha fazla sistemik maruz kalımda fertilite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilite çalışmasında yavruların vücut ağırlığında küçük bir azalma kaydedilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruz kalımın >24 kat üzerindeki sistemik maruz kalımda eş zamanlı incelenen kontrol hayvanlara göre yetersiz kemik gelişimi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anormallik görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasentadan geçtiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir.

Farelerde ve sıçanlarda 5000 mg/kg'a (test edilen maksimum doz) kadar montelukast sodyum dozlarının (farelerde 15 000 mg/m^2 ve sıçanlarda 30 000 mg/m^2) tekli oral uygulanmasından sonra hiçbir ölüm gözlenmemiştir. Bu doz, önerilen günlük erişkin insan dozunun (50 kg ağırlığındaki hasta baz alınarak) 25 000 katına denktir.

Farelerde günde 500 mg/kg'a kadar (sistemik maruz kalımın yaklaşık >200 katı) montelukast dozlarının UVA, UVB veya görünür ışık spektrumlarında fototoksik olmadığı saptanmıştır.

Montelukast kemirgen türlerinde *in vitro* ve *in vivo* testlerde mutajenite veya tümör oluşumu göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz
Hidroksi propil selüloz
Kırmızı demir oksit (E172ii)
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Aspartam (E951)
Çilek aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 mg'lık 28, 56 ve 84 çiğneme tableti, alüminyum / alüminyum blister şeritler içerisinde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler/İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 482 24 78
e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

212 / 46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.08.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 19.02.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ