KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NOTTA 4 mg pediyatrik oral granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Montelukast sodyum 4.16 mg (4.0 mg Montelukast'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Mannitol 485.42 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Oral Granül
Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, akıcı, granüler yapıda toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NOTTA, 12 aylık - 5 yaş arası hastalarda, hafif-orta şiddette persistan astımın inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınamaması ve kısa etkili beta agonistlerin yetersiz kalması durumlarında, ilave tedavi olarak astım tedavisi için endikedir.

NOTTA, 2-5 yaş arası hafif persistan astımı olan, oral kortikosteroid kullanımını gerektiren, ciddi astım atağı geçmişi olmayan hastalarda ve inhale kortikosteroid kullanamayan hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir.

NOTTA, 2 yaş ve üzeri hastalarda, egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyona bağlı astım profilaksisi için endikedir.

NOTTA, 2 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde mevsimsel alerjik rinit ve 6 ay ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
12 aylık-5 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 paket 4 mg oral granül.

<u>12 aylık-5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım</u>
NOTTA günde bir kez akşamları alınmalıdır.

<u>Alerjik rinit</u>
2-5 yaş pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit
6 aylık ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit
Alerjik rinit için NOTTA günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

2 yaşın altındaki mevsimsel alerjik rinitli pediyatrik hastalarda ve 6 aydan küçük pereniyal alerjik rinitli pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

12 aylık-5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve 6 aylık-5 yaş arası pediyatrik hastalarda alerjik rinit:
Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir paket 4 mg oral granül almalıdır.

Uygulama şekli:
NOTTA doğrudan ağızdan, soğuk veya oda sıcaklığındaki 1 çay kaşığı (5 ml) hazır mama veya anne sütü içerisinde çözdürülerek veya soğuk veya oda sıcaklığındaki bir kaşık dolusu yumuşak gıdalarla karıştırılarak uygulanabilir; stabilite çalışmalarına göre sadece elma püresi, havuç, pirinç veya dondurma kullanılmalıdır. Kullanıma hazır oluncaya kadar paket açılmamalıdır. Paket açıldıktan sonra tam doz (hazır mama, anne sütü veya besinlerle karıştırılarak veya karıştırılmadan) 15 dakika içinde uygulanmalıdır. Hazır mama, anne sütü veya gıdalarla karıştırıldıktan sonra NOTTA sonraki kullanım için saklanmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır. NOTTA uygulama için hazır mama veya anne sütü dışında herhangi bir sıvı içerisinde çözdürülmemelidir. Ancak uygulamadan sonra sıvılar verilebilir. NOTTA öğün zamanlarından bağımsız olarak uygulanabilir.

Astım parametreleri üzerinde NOTTA'nın terapötik etkisi bir gün içinde başlar. NOTTA oral granül aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de NOTTA 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 oldukça benzer olduğu varsayımıyla desteklenmektedir.

Montelukastın 12-23 aylık astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği 172 pediyatrik hastada yapılan analiz ile gösterilmiştir. Bu hastalardan 124'ü 6 haftalık çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada montelukast ile tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Bu yaş grubunda montelukastın etkililiği 6 yaş ve üzeri astımlı hastalarda benzer ortalama sistemik maruz kalımla (Eğri Altı Alan; EAA) gösterilen etkililiğe ve hastalık seyrinin, patofizyolojisinin ve ilacın etkisinin bu popülasyonlarda oldukça benzer olduğu varsayımına dayanarak genelleştirilmiştir. Etkililik, araştırma amaçlı bir değerlendirme olduğu bir güvenlilik çalışmasının etkililik verileriyle desteklenmiştir.

Montelukastın pereniyal alerjik rinitli çok küçük yaşta (6 aylık) pediyatrik hastalardaki güvenliliği dış değerlendirme çalışmalarıyla desteklenmiştir. Bu çalışmalar; 6 ay ila 23 ay

arasındaki astımlı pediyatrik hastalarda yapılan çalışma ve erişkin hastalar ile 6 aylık-23 aylık hastalar arasındaki sistemik maruz kalımı karşılaştıran farmakokinetik çalışmalardır.

Yaşı 12 ayın altındaki astımlı pediyatrik hastalarda ve yaşı 6 ayın altındaki pereniyal alerjik rinitli pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

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 NOTTA ile tedavi:
İnhale kortikosteroidler: İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β-agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde NOTTA tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir ve hatta steroid tedavisi tamamen kesilebilir, tedaviye NOTTA ile devam edilebilir. Ancak hiçbir zaman steroidler aniden kesilerek NOTTA ile tedavi başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NOTTA, bu ürünün etkin maddesine veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir bileşenine 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 kesilebileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.

Nöropiskiyatrik 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 antagonistlerinin Churg-Strauss sendromunun ortaya çıkışıyla ilişkili olma olasılığı dışlanamamakta veya ispatlanamamaktadır. Hekimler hastalarındaki eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen akciğer semptomları, 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.

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 kaydadeğer 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 gemfibrozil veya diğer potent CYP 2C8 inhibitörleri 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: Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması mevcut değildir.
Pediyatrik populasyon: Bu popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması mevcut değildir.

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.
NOTTA 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.

NOTTA 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
Montelukastın 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-5 yaş arasındaki 1038 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 2 yaş-5 yaş arası astımlı pediyatrik hastalarda (bir 12 haftalık çalışma, n=461), (bir 48 haftalık çalışma n=278) yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak (≥1/100 ve <1/l0) 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** astım hastalarında 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

Gastointestinal 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 tedavide 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.
6 aylık ile 2 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda 3 aya kadar yapılan 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 veritabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır: Çok Yaygın (≥1/10), Yaygın (≥1/100 ila <1/10), Yaygın Olmayan ((≥1/1000 ila <1/100), Seyrek (≥1/10,000 ila <1/1000), Çok seyrek (<1/10,000), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu[a]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek: Kanama eğiliminde artış
Çok seyrek: Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek: Hepatik eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık içeren ajitasyon, depresyon, uyurgezerlik, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor[c] 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[b], bulantı[b], kusma[b]
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Hepatobiliyer hastalıklar:
Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme
Çok seyrek: Hepatit (hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu kolestatik hepatit)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Döküntü[b]
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[b]
Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, kırgınlık, ödem

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

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

[c] 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'ye 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: R03D C03

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'dür. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} alınan standart öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkinlik, l0 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.

4-mg oral granül formülasyonu aç karnına erişkinlere uygulandığı zaman 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğerdir. 4 mg oral granül formülasyonuyla C_{maks}'a 6 ay-2 yaş arası pediyatrik hastalarda açken uygulamadan 2 saat sonra ulaşılır. 10 mg tablet alan yetişkinlere göre C_{maks} değeri 2 kat büyüktür. Granül formülasyonu ile yüksek yağ içeren standart yemeğin veya elma sosunun birlikte uygulamasının, EAA ile belirlendiği gibi montelukastın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur (elma püresi ile ve elma püresi olmadan sırasıyla 1223.1 ng.sa/mL'ye karşı 1225.7 ve yüksek yağ içeren standart yemek ile ve yüksek yağ içeren standart yemek olmadan sırasıyla 1148.5 ng.sa/mL'ye karşı 1191.8).

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
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Poliester/Aluminyum/Polietilen folyo ambalajda 28 ve 84 adet saşe kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda 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

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/735

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.01.2026