KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NOTTA 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Montelukast sodyum (10 mg montelukasta eşdeğer) 10.40 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 89.30 mg
Kroskarmelos sodyum 6.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet
Bej renkli, yuvarlak, çentiksiz film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
NOTTA, 15 yaş ve üzeri hastalarda persistan astım tedavisi (gündüz ve gece semptomlarının önlenmesi, aspirine duyarlı astım hastalarının tedavisi ve egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyonun önlenmesi) için endikedir.

NOTTA, 15 yaş ve üzeri hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit (yıl boyu devam eden) semptomlarının giderilmesi için endikedir.

NOTTA, 15 yaş ve üzeri hastalarda antihistaminiklere dirençli kronik idiopatik ürtikerin kombine tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
15 yaş ve üzeri adolesanlar ve erişkinlerde doz günde bir defa bir adet 10 mg tablettir.

<u>15 yaş ve üzeri hastalarda persistan astım</u>
NOTTA günde bir kez akşamları alınmalıdır.

<u>Alerjik rinit</u>
15 yaş ve üzeri hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit
Alerjik rinit için NOTTA günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

<u>15 yaş ve üzeri hastalarda astım ve alerjik rinit:</u>
Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir adet 10 mg film tableti almalıdır.

<u>15 yaş ve üzeri hastalarda kronik idiyopatik ürtiker:</u>
Kronik idiyopatik ürtiker için günde sadece bir adet NOTTA alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

Uygulama şekli:
Astım parametreleri üzerinde NOTTA'nın terapötik etkisi bir gün içinde başlar. NOTTA 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 yıl boyu devam eden 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.

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. Ancak NOTTA ile tedaviyi başlatmak için hiçbir zaman steroidler aniden kesilmemelidir.
2-5 yaş arası pediatrik hastalar için 4 mg çiğneme tabletleri mevcuttur.
6-14 yaş arası pediatrik hastalar için 5 mg çiğneme tabletleri mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar
NOTTA, 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 ürede 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, monlelukast 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 azaltılması 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.

Yardımcı madde:
Laktoz: Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NOTTA, film kaplı tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

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'in ve daha az önemli ölçüde 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozil (hem bir CYP 2C8 hem de 2C9 inhibitörü) içeren bir klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında gemfibrozil, montelukastın sistemik maruziyetini 4,4 kat artırmıştır. Gemfibrozil veya diğer güçlü CYP 2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast için rutin doz ayarlaması gerekli değildir, ancak hekim advers reaksiyonlarda bir artış potansiyelinin farkında olmalıdır.

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.

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.

Sınırlı sayıda (montelukast) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler NOTTA'nın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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, küçük örneklem büyüklüğü, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları dahil, metodolojik limitlere sahiptir.

Montelukast 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.

Montelukast 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 araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bireyler uyuşukluk veya baş dönmesi bildirmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:
- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 ergen ve erişkin astımlı hastada
- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 400 mevsimsel alerjik rinitli ergen ve erişkin astımlı hastada
- 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik astımlı hastada

Montelukastla tedavi edilen **15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışma n=795)** 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 arasında (bir 8 haftalık çalışına n=201, iki 56 haftalık çalışma n=615)** 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

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 6 aya kadar 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)

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 içeren 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
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.

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

Tedavi:
Montelukast ile doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur.
Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Lökotrien reseptör antagonistleri
ATC kodu: R03DC03

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 sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-I ($CysLT_1$) reseptörü insan solunum yolunda (solunum yolundaki düz kas hücreleri ve solunum yolundaki makrofajlar) ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli

miyeloid kök hücreleri) bulunur. CysLT'ler astım ve alerjik rinit patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Astımda lökotrienlerin aracılık ettiği etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği ve eozinofil birikimini içerir. Alerjik rinite CysLT'ler alerjen ile karşılaşmadan sonra hem erken hem de geç faz reaksiyonlarında burun mukozasından salıverilir ve alerjik rinit semptomlarıyla ilişkilidirler. CysLT'ler intranazal yolla uygulanmasının burun hava yolunda direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir.

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 bronkodilatasyon 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) ve periferik kanda 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 yüzdesi, 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 yüzdesi, 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).

Erişkinlerde ve 15 yaş ve üzeri adolesan mevsimsel alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı hastalarda mevsimsel semptomatik tedavisi için montelukastı değerlendiren bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, günde bir kez alınan montelukast 10 mg tabletler, Günlük Rinit Belirtileri skorunda, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Günlük Rinit Belirtileri skoru, Gündüz Nazal Belirtileri skoru (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ortalaması) ve Gece Belirtileri skoru (uyanışta burun tıkanıklığı ortalaması, uykuya dalma zorluğu ve gece uyanışı puanları ortalaması) ortalamasıdır. Alerjik rinitin hastalar ve doktorlar tarafından yapılan global değerlendirmeleri, plaseboya kıyasla anlamlı şekilde iyileştirilmiştir. Bu çalışmada astım etkililiğinin değerlendirilmesi birincil bir amaç değildi.

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) ve "gerektikçe" β-agonist kullanımını azaltmıştır (bazala göre -%11,7'ye +%8,2 değişim).

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. 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} sabah 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.

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, montelukastın metabolizmasında major enzimdir. Ayrıca insan karaciğer mikrozamlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. İnsan karaciğer mikrozamlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2Cl9 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
Hidroksipropil selüloz
Mikrokristal selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Kroskarmelos sodyum
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz 2910
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 90 film tablet içeren Al /Al blister ve karton kutu ambalaj

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
2019/738

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ