

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AİRFİX 4 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Montelukast sodyum 4.157 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 495.843 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe.

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AİRFİX 4 mg, 12 ay–5 yaş arası hastalarda, hafif-orta şiddette persistant astımın inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınmaması ve kısa etkili beta agonistlerin yetersiz kalması durumlarında, ilave tedavi olarak astım tedavisi için endikedir.

AİRFİX 4 mg, 2–5 yaş arası hafif persistant astımı olan, oral kortikosteroid kullanımını gerektiren, ciddi astım atağı geçmişi olmayan hastalarda ve inhale kortikosteroid kullanamayan hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir.

AİRFİX 4 mg, 2 yaş ve üzeri hastalarda, egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyona bağlı astım profilaksisi için endikedir.

AİRFİX 4 mg, 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:

12 ay–5 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 paket 4 mg saşe.

12 ay–5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım

AİRFİX günde bir kez akşamları alınmalıdır.

Alerjik rinit

2–5 yaş pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit

6 ay ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit

Alerjik rinit için AİRFİX 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 ay–5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve 6 ay–5 yaş arası pediyatrik hastalarda alerjik rinit

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir paket 4 mg saşe almalıdır.

Uygulama şekli:

AİRFİX 4 mg saşe 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 AİRFİX saşe sonraki kullanım için saklanmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır. AİRFİX saşe uygulama için hazır mama veya anne sütü dışında herhangi bir sıvı içerisinde çözdürülmemelidir. Ancak uygulamadan sonra sıvılar verilebilir. AİRFİX saşe öğün zamanlarından bağımsız olarak uygulanabilir.

Astım parametreleri üzerinde AİRFİX'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar. AİRFİX saşe aç ya da tok karnına alınabilir. 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 ay–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.

Montelukast 4 mg saşe 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.

Montelukast 4 mg saşe 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.

Geriatrik 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 güvenilirlik 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 AIRFİX ile tedavi:

Inhale kortikosteroidler: Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir ve hatta tamamen kesilebilir, tedaviye AIRFİX ile devam edilebilir. Ancak hiçbir zaman steroidler aniden kesilerek AIRFİX ile tedavi başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Pediyatrik hastalara (12 ay–2 yaş) persistan astım tanısı, pediyatri veya göğüs hastalıkları uzmanı tarafından koyulmalıdır.

AIRFİX status astmatikus dahil akut astım ataklarında bronkospazmın geri döndürülmesinde kullanım için endike değildir.

Hastalara uygun kurtarıcı ilacı hazır bulundurmaları tavsiye edilmelidir. Akut astım alevlenmeleri sırasında AIRFİX tedavisine devam edilebilir. Egzersiz ile indüklenen bronkospazm tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Egzersizden sonra astım alevlenmeleri yaşayan hastalar, kurtarıcı kısa etkili inhale beta-agonisti hazır bulundurmalıdır. İn hale kortikosteroid dozu tıbbi gözetim altında basamaklı olarak azaltılabilir ancak AIRFİX inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır.

Aspirine duyarlı olduğu bilinen hastalar AIRFİX kullanırken aspirin veya non-steroid antiinflamatuvar ajanlardan kaçınmaya devam etmelidir. AIRFİX aspirine duyarlılığı belgelenmiş astımlı hastalarda solunum yolu fonksiyonunu iyileştirmede etkiliyse de, aspirine duyarlı astımlı hastalarda aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara bronkokonstriksiyon yanıtını ortadan kaldırdığı gösterilmemiştir.

Nöropiskiyatrik olaylar

AIRFİX kullanan yetişkin, adölesan ve pediyatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde AIRFİX kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan

davranışlar veya düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar girişimi dahil) ve tremor gibi bozukluklar bildirilmiştir. AİRFİX ile ilgili olarak bildirilen pazarlama sonrası bazı raporların klinik özellikleri ile advers etkiler arasında tutarlı bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir.

Hastalar ve doktorlar nöropsikiyatrik olaylar yönünden dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, bu tür değişiklikler ile karşılaşmaları halinde doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Doktorlar bu tür durumların ortaya çıkması halinde AİRFİX tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, AİRFİX tedavisi alan astımlı hastalar bazen Churg-Strauss sendromu (genellikle sistemik kortikosteroid tedavisiyle tedavi edilen bir durum) ile uyumlu klinik vaskülit bulgularıyla kendini gösteren sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler. Bu olaylar her zaman olmamakla birlikte genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltımı ile ilişkilendirilmiştir. Hekimler hastalarındaki eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen akciğer semptomları, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu altta yatan olaylar ile AİRFİX arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (bkz. bölüm 4.8.).

Sorbitol uyarısı:

Ürün sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

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

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda montelukast yaygın biçimde reçetelenen geniş bir yelpazedeki ilaçlarla birlikte uygulanmış ve istenmeyen klinik etkileşimlere dair kanıtlar bulunmamıştır. Bu ilaçlar tiroid hormonları, sedatif hipnotikler, non-steroidal antiinflamatuar ajanlar, benzodiazepinler ve dekonjestanları içermektedir.

Karaciğer metabolizmasını indükleyen fenobarbital, montelukastın tekli 10 mg dozundan sonra montelukast EAA'sını yaklaşık %40 oranında azaltmıştır. AIRFIX dozunda ayarlama önerilmez. Fenobarbital veya rifampin gibi sitokrom P450'nin güçlü enzim indükleyicileri AIRFIX ile birlikte uygulanırken uygun klinik takip yapılması önerilir.

Bu etkileşme bulguları belli doz ve uygulama şekilleriyle ilişkilidir. Montelukast hepatik CYP3A4 ile metabolize olur ve fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve St. John's wort gibi bu enzimin indükleyicisi olan maddeler ile beraber verildiğinde plazma değerinde azalma olur.

CYP2C9'un indükleyicileri montelukastın plazma düzeylerini/etkilerini azaltabilir (Örneğin; karbamezapin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, rifapentin ve sekobarbital).

Yine CYP3A4 indükleyicileri de montelukastın plazma düzeylerini/etkilerini azaltabilir. (Örneğin; aminoglutetimid, karbamezapin, nafsilin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin).

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

Sıçanlarda günde 400 mg/kg'a kadar oral dozlarda (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 100 katıydı) ve tavşanlarda günde 300 mg/kg'a kadar oral dozlarda (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 110 katıydı) teratojenite gözlenmemiştir. Montelukast sıçanlarda ve tavşanlarda oral dozajdan sonra plasentadan geçer.

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.).

Mutlak gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebelik döneminde farkına varılmadan montelukast kullanılmışsa mutlaka doktora bildirilmelidir.

Tüm dünyadaki pazarlama deneyiminde, gebelik döneminde montelukast ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerde konjenital ekstremité defektleri nadiren bildirilmiştir. Bu olaylar ile montelukast arasında nedensel bir ilişki kanıtlanmamıştır.

Laktasyon dönemi

Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar (sıçanlar) üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da AIRFİX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve AIRFİX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Dişî sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında montelukastın 200 mg/kg oral dozu (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 70 katıydı) fertilite ve fekdite (doğurganlık) göstergelerinde azalmalara yol açmıştır. 100 mg/kg (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 20 katıydı) oral dozda dişilerde fertilite veya fekdite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Montelukast 800 mg/kg'a (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 160 katıydı) kadar oral dozlarda erkek sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

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 uyusukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

10 mg film tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 erişkin hastada

5 mg çiğneme tabletleri 6–14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik hastada

4 mg çiğneme tabletleri 2–5 yaş arasındaki 851 pediyatrik hastada

4 mg saşeler 6 ay–2 yaş arası 175 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 6 ay–2 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Hiperkinezi.

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Astım.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: İshal.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Egzamatöz dermatit, döküntü.

Montelukastla tedavi edilen 2 yaş–5 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Susama.

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli tedavide erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6–14 yaş arasındaki 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 ay ile 2 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda 3 aya kadar yapılan tedavide güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

Kan ve lef sistemi hastalıkları: Kanama eğiliminde artış.

Başıklık sistemi hastalıkları: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğere eozinofilik infiltrasyon.

Psikiyatrik bozukluklar: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, iritabilite, anksiyete, huzursuzluk, agresif davranışı içeren ajitasyon ya da düşmanlık hissetme, titreme, depresyon, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve nadiren davranışı, davranış değişiklikleri.

Sinir sistemi hastalıkları: Baş dönmesi, rahavet, parestezi/hipoestezi, nöbet.

Kardiyak hastalıkları: Çarpıntı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Epistaksi.

Gastrointestinal bozukluklar: Diyare, ağız kuruluğu, dispepsi, bulantı, kusma.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Anjiyoödem, morluk, ürtiker, prurit, döküntü, eritema nodozum.

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları: Artralji, kas krampları dahil miyalji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Bitkinlik/halsizlik, huzursuzluk, ödem, pireksi.

Astımlı hastalarda montelukast tedavisi sırasında çok nadir durumlarda Churg-Strauss Sendromu (CSS) rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.4.).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

5000 mg/kg'a kadar tekli oral montelukast dozlarından sonra farelerde (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin ve çocukların EAA'sının sırasıyla yaklaşık 335 ve 210 katıydı) ve sıçanlarda (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin ve çocukların EAA'sının yaklaşık 230 ve 145 katıydı) mortalite görülmemiştir.

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 karşılaşılmaştır. Doz aşımı durumunda sindirilmemiş materyalin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması ve klinik takip gibi klasik destekleyici yöntemlerin kullanılması ve gerekirse destekleyici tedavi uygulanması gerekir.

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. Gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları erişkin ve pediyatrik hastalardaki güvenlilik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar montelukastın güvenlilik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, midriyazis, uyku hali, susama, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivitedir.

Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

Montelukastın spesifik antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Lökotrien reseptör antagonisti

ATC Kodu: R03DC03

Etki Mekanizması

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir ve mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salıverilirler. Bu eikozanoidler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-1 (CysLT₁) reseptörü insan solunum sisteminde (solunum yolundaki düz kas hücreleri ve solunum yolundaki makrofajlar) ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreleri) bulunur. Sisteinil lökotrienler astım ve alerjik rinit patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Astımda lökotrien-aracılı etkiler solunum yolunda ödem, düz kas kontraksiyonu ve hücre aktivitesinde enflamatuvar süreçle ilişkili değişiklikleri içerir. Alerjik rinitte sisteinil lökotrienler alerjen ile karşılaşmadan sonra hem erken hem de geç faz reaksiyonlarında burun mukozasından salıverilir ve alerjik rinit semptomlarıyla ilişkilidirler. Sisteinil lökotrienlerin intranazal yolla uygulanmasının burun hava yolunda direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir. Montelukast intranazal test çalışmalarında incelenmemiştir. İntranazal test çalışmalarının klinik önemi bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Montelukast oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 4 mg saşe formülasyonu aç karnına erişkinlere uygulandığı zaman 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğerdir. Oral saşe formülasyonunun elma püresiyle birlikte uygulanması montelukastın farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden anlamlı bir etki yaratmamıştır. Sabah yüksek oranda yağ içeren öğünün alınması montelukast saşenin EAA'sını etkilememiş ancak öğün C_{max} 'ı %35 azaltmış ve T_{max} 'ı 2.3 ± 1.0 saatten 6.4 ± 2.9 saate uzatmıştır.

Montelukastın astımlı hastalardaki güvenliliği 4 mg saşe formülasyonunun akşamları gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda da gösterilmiştir.

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.

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Sitokrom P450 3A4 (örn., ketokonazol, eritromisin) veya 2C9'un (örn., flukonazol) bilinen inhibitörlerinin montelukastın farmakokinetik özelliklerine etkisini araştıran klinik çalışmalar yapılmamıştır. 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 (bkz. bölüm 4.5.). *In vitro* çalışmalar montelukastın sitokrom P450 2C8'in güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir; ancak montelukast ve rosiglitazonu (esas olarak CYP2C8 ile metabolize edilen ilaçları temsil eden bir "prob" substratı) içeren bir klinik ilaç etkileşimi çalışmasının verileri montelukastın *in vivo* koşullarda CYP2C8'i inhibe etmediğini

göstermiştir. Dolayısıyla montelukastın bu enzim ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını değiştirmesi beklenmez (bkz. bölüm 4.5.).

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 <math><0.2</math>'si idrarda saptanmıştır. Montelukastın oral biyoyararlanım rakamlarıyla birlikte ele alındığında bu, montelukast ve metabolitlerinin neredeyse sadece safra yoluyla atıldığını gösterir.

Birçok çalışmada montelukastın ortalama plazma yarılanma ömrü sağlıklı genç erişkinlerde 2.7–5.5 saat arasında değişmiştir.

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

Cinsiyet:

Montelukastın farmakokinetik özellikleri kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Yaşlılar:

Montelukastın tekli 10 mg oral dozunun farmakokinetik profili ve oral biyoyararlanımı yaşlı ve genç erişkinlerde benzerdir. Montelukastın plazma yarılanma ömrü yaşlılarda biraz daha uzundur. Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

İrk:

İrka bağlı farmakokinetik farklar incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği ve klinik siroz bulguları olan hastalarda montelukastın metabolizmasında azalma olduğunu gösteren kanıtlar vardır ve tekli 10 mg dozdan sonra montelukastın ortalama plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) %41 (%90 GA=%7, %85) daha yüksektir. Montelukastın eliminasyonu sağlıklı gönüllülere göre biraz uzamıştır (ortalama yarı ömür= 7.4 saat). Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Montelukastın daha ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya hepatitli hastalardaki farmakokinetik özellikleri incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Montelukast ve metabolitleri idrarla atılmadığından, montelukastın farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik hastalar:

Farmakokinetik çalışmalar 4 mg saşe formülasyonunun sistemik maruz kalımını 6–23 ay arası pediyatrik hastalarda incelemiştir.

6–11 aylık çocuklarda montelukastın sistemik maruz kalımı ve montelukastın plazma konsantrasyonlarındaki değişkenlik erişkinlerde gözlenenden daha yüksektir. Popülasyon analizlerine göre, ortalama EAA [4296 ng•saat/ml (aralık: 1200–7153)] erişkinlerdekenden [ortalama EAA 2689 ng•saat/ml (aralık: 1521–4595)] %60 daha yüksek ve ortalama C_{max} [667 ng/ml (aralık: 201–1058)] erişkinlerdekenden [353 ng/ml (aralık: 180–548)] %89 daha yüksektir. 12–23 aylık çocuklarda sistemik maruz kalım daha az değişkendir ancak yine erişkinlerde gözlenenden daha yüksektir. Ortalama EAA [3574 ng•saat/ml (aralık: 2229–5408)] erişkinlerde gözlenenden %33 daha yüksek ve ortalama C_{max} [562 ng/ml (aralık: 296–814)] erişkinlerdekenden %60 daha yüksektir. 6–23 aylık 26 çocukta yapılan bir tekli doz farmakokinetik çalışmasında montelukastın güvenliliği ve tolerabilitesi 2 yaş ve üzeri hastalardakiyle benzerdir (bkz. bölüm 4.8.). 4 mg saşe 12–23 aylık pediyatrik hastalarda astım tedavisi için veya 6–23 aylık pediyatrik hastalarda pereniyal alerjik rinit tedavisi için kullanılmalıdır.

4 mg saşe formülasyonu 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğer olduğundan, 2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda 4 mg çiğneme tabletine alternatif formülasyon olarak kullanılabilir.

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 fertilitite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilitite 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/m² ve sıçanlarda 30,000 mg/m²) 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

Sorbitol (E 420)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 mg'lık 28 saşe, PE / alüminyum / kuşe kağıt 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 Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları 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

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

217 / 7

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.10.2008

Ruhsat yenileme tarihi:28.03.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

25.04.2011