

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONCEAİR 4 mg pediyatrik oral granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Montelukast 4 mg (4.16 mg montelukast sodyum)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Granül

Beyaz renkte homojen granüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ONCEAİR, 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.

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

ONCEAİR, 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.

12 aylık - 5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım

ONCEAİR günde bir kez akşamları alınmalıdır.

Alerjik rinit

2 -5 yaş pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit

6 aylık ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit

Alerjik rinit için ONCEAİR 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:

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

Astım parametreleri üzerinde ONCEAİR'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar. ONCEAİR oral granül aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de ONCEAİR almaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

Montelukastın 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 güvenilirlik 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 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 ONCEAİR ile tedavi:

İnhale kortikosteroidler: İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β -agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde ONCEAİR tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir ve hatta steroid tedavisi tamamen kesilebilir, tedaviye ONCEAİR ile devam edilebilir. Ancak hiçbir zaman steroidler aniden kesilerek ONCEAİR 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 (6 ay-2 yaş) persistan astım tanısı, pediatri veya göğüs hastalıkları uzmanı tarafından koyulmalıdır.

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.

Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast kullanan yetişkin, adolesan ve pediyatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan davranışlar veya düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, disoryantasyon, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar girişimi dahil) ve tremor gibi bozukluklar bildirilmiştir. Montelukast 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 ONCEAİR tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

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 antiinflamatuar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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.

In 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 substratı) 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.

In 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. Güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazolün gemfibrozil ve montelukast ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımını daha da fazla artırmamıştır. Yetişkinlerde onaylanmış 10 mg dozundan daha yüksek dozlarda (örn., yetişkin hastalarda 22 hafta süreyle günde 200 mg ve yaklaşık bir hafta süreyle günde 900 mg'a kadar) klinik yönden önemli istenmeyen olayların gözlenmemiş olmasına dayanarak, gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımı üzerindeki etkisinin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmez. Ancak advers reaksiyonlarda bir artış potansiyeli nedeni ile dikkatli olunmalıdır. *In 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 popülasyon: 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.

Mevcut gebelik veritabanlarının sınırlı verileri, tüm dünyada pazarlama sonrası kullanım sırasında nadiren bildirilen malformasyonlar (örneğin, uzuv defektleri) ile ONCEAIR arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koymamaktadır.

ONCEAIR 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.

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Dişi 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.

ONCEAIR'in 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.

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
- 4 mg granüller 6 aylık-2 yaş arası 175 pediyatrik hastada

Fasıllı astım hastalarında yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir.

- 4mg granül ve çiğneme tabletleri 6 ay-5 yaş arası 1038 hasta

Montelukastla tedavi edilen 6 aylık-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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Astım

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Ekzamatöz 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Montelukastla tedavi edilen 6-14 yaş arasındaki pediyatrik astımlı hastalarda yapılan (bir 8 haftalık çalışma n=201), (iki 56 haftalık çalışma, n=615) klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) 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 çalışmalar dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir İstenmeyen Olay Terimi için, klinik çalışmalar veritabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır: Çok Yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın: st solunum yolu enfeksiyonu†

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan; Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Karaciğere 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^s dahil)

Seyrek: Dikkat eksikliği, unutkanlık

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, intihar dşuncesi ve davranışı (intihar eğilimi), davranış değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları:

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

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal 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 (hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu kolestatik hepatit)

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Pireksi‡

Yaygın olmayan: Bitkinlik/halsizlik, huzursuzluk, ödem,

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

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

§Sıklık kategorisi: Seyrek

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

Sisteinil lökotrienler (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuvar eikosanoitlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-I (CysLT_I) 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 rinitte CysLT'ler alerjen ile karşılaşmadan sonra hem erken hem de geç faz reaksiyonlarında burun mukozasından salıverilir ve alerjik rinit semptomlarıyla ilişkilidirler. CysLT'lerin intranazal yolla uygulanmasının burun hava yolunda direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir.

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, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

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

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

4-mg oral granül formülasyonu aç karnına erişkinlere uygulandığı zaman 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğerdir. 4 mg oral granül formülasyonu ile 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.

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. 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'ye 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.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığından, böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması beklenmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

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 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 grlmştir. 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

Mannitol

Hidroksipropil selüloz (E 463)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf mr

36

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ONCEAİR, ambalaj malzemesi Poliester / Alüminyum / Polietilen olan 28 ve 84 saşe içeren karton kutuda bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak / Sarıyer / İSTANBUL

0212 366 84 00

0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

232/14

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 12.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ