

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

N-FESS 4 mg çiğneme tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Montelukast sodyum.....4.16 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol.....123.6 mg

Aspartam..... 2.4 mg

Kroskarmelloz sodyum..... 7.2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme Tableti

Pembe renkli, bikonveks, yuvarlak tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

N-FESS,

- 2-5 yaş arası astım tanısı konmuş pediyatrik hastalarda, gündüz ve gece semptomlarının önlenmesi dahil, astımın profilaktik ve kronik tedavisinde,
- Aspirine duyarlı astım hastalarının tedavisinde,
- Egzersizin yol açtığı bronkokonstrüksiyonun önlenmesinde,
- 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda alerjik rinitin (mevsimsel ve pereniyal) gündüz ve gece semptomlarının giderilmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Astım ve alerjik rinit (mevsimsel ve pereniyal) tedavisinde

15 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde

15 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde astım tedavisinde önerilen günlük doz 10 mg'dır. Bu yaş grubundaki hastalara günde bir kez N-FESS 10 mg ya da günde bir kez 2 adet N-FESS 5 mg almaları önerilmektedir

Mevsimsel alerjik rinit ile birlikte seyreden astım tedavisinde de yine 10 mg önerilmektedir. N-FESS hastanın devam etmekte olan mevcut astım tedavisine eklenebilir. Mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit tedavisinde bu yaş grubu için önerilen doz 10 mg'dır.

6–14 yaş arası çocuklarda

6-14 yaş arası çocuklarda önerilen günlük doz günde bir kez 5 mg'dır Bu yaş grubundaki çocuklara günde bir kez N-FESS 5 mg verilmelidir.

2–5 yaş arası çocuklarda

2- 5 yaş arası çocuklarda önerilen günlük doz ise günde bir kez 4 mg'dır Bu yaş grubundaki çocuklara N-FESS 4 mg çiğneme tableti ya da N-FESS 4 mg pediyatrik oral granül verilebilir.

Egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon :

15 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde önerilen doz günde bir kez 10 mg'dır. Bu yaş grubundaki hastalara günde bir kez N-FESS 10 mg ya da günde bir kez 2 adet N-FESS 5 mg almaları önerilmektedir 15 yaşından küçük çocuklarda ise, egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonun önlenmesi için N-FESS kullanımının etkinlik ve güvenilirliği bilinmemektedir.

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

N-FESS günde bir kez ve tercihen akşamları alınmalıdır. Tedavinin süresi endikasyonlara göre değişmekte olup tedaviyi yürüten hekim tarafından, hastanın semptomlarına göre belirlenmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

N-FESS, aç ya da tok karnına alınabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Astım ve alerjik rinit (mevsimsel ve pereniyal) tedavisinde:

6 ay-23 ay arası bebekler için önerilen günlük doz günde bir kez 4 mg'dır. Bu yaş grubundaki bebeklere 1 saşe N-FESS 4 mg pediyatrik oral granül verilmelidir.

12 aydan küçük çocuklarda astım, 2 yaşın altındaki çocuklarda mevsimsel alerjik rinit ve 6 aydan küçük çocuklarda pereniyal alerjik rinit tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon:

15 yaşından küçük çocuklarda ise, egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonun önlenmesi için N-FESS kullanımının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmemiştir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Bu yaş grubu için doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

N-FESS, montelukasta ya da tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlılığı olan kişilerde, kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Montelukast, status asthmaticus dahil akut astım nöbetlerinde bronkospazmın geriye döndürülmesinde kullanılamaz. Bu nedenle hastaların akut astım nöbetlerinin tedavisi için yanlarında uygun bir ilaç bulundurmaları sağlanmalıdır. Astımın akut şiddetlendiği hastalarda N-FESS kullanılabilir. Ancak egzersiz sonrası akut atak oluştuğunda, kısa etkili inhale beta-agonisti kullanılmalıdır.

Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisi aniden kesilip yerine hemen N-FESS ile tedaviye başlanmamalıdır. Beraberinde N-FESS alındığında, oral kortikosteroidin dozunun azaltılacağını gösterir veri bulunmamaktadır. Birlikte kullanımında inhale kortikosteroid dozu tıbbi gözetim altında kademeli olarak azaltılabilir.

Hastaların N-FESS tedavisi sırasında ne kadar sıklıkta kısa etkili inhale beta-agonist ilaç kullanımına gereksinim duydıkları takip edilmelidir. Hasta ve yakınları söz konusu inhaler ilacın kullanımını her zamankinden daha fazla ya da günlük maksimum kullanım miktarının üzerine çıkması durumunda doktora bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Aspirine duyarlı olduğu bilinen hastalar, N-FESS alırken, aspirin veya non-steroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAI) kullanımından kaçınmalıdırlar. Montelukast, aspirine karşı duyarlılığı belgelenmiş astımlı hastalarda solunum yolu fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olmakla birlikte, aspirine duyarlı astım hastalarında, aspirin ve diğer NSAI ilaçlara bağlı oluşan bronkokonstrüktör yanıtı kestiği gösterilmemiştir.

Hasta ve yakınları, hastanın reğete edildiği şekilde, ister asemptomatik ister alevlenme dönemlerinde de olsa, her gün düzenli olarak N-FESS'i kullanması ve astımları iyi kontrol altına alınamayan hastalar için doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

N-FESS kullanan hastalarda, doktor kontrolü dışında N-FESS'in dozu azaltılmamalı ya da sürekli kullanılan antiastmatik ilaçların kullanımını sonlandırılmamalıdır.

#### *Eozinofilik şartlar*

Nadir vakalarda, montelukast dahil astıma karşı etkili ilaçlarla tedavi gören hastalarda, sistemik eozinofili görülebilir, bazen de sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilen Churg- Strauss Sendromuyla benzer vaskülitin klinik özellikleri görülebilir. Bu durum her zaman olmasa da genellikle, oral kortikosteroid dozunun azaltılması ya da sonlandırılması ile ilişkilidir. Doktorlar, hastalarında olabilen eozinofili, vaskülitik döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşme, kalp komplikasyonları ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdırlar.

Montelukast ve tanımlanan durumlar arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

N-FESS alan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin dozu azaltılırken dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilmektedir.

N-FESS; aspartam (fenilalanin kaynağı) içerdiğinden, fenilketonürlü hastalarda kullanılmamalıdır.

N-FESS; 7.2 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

N-FESS; 123.6 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Montelukast astımın profilaktik ve kronik tedavisinde ve alerjik rinitin tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. İlaç etkileşim çalışmaları önerilen klinik dozlarda montelukastın, teofilin, prednizon, oral kontraseptifler (etinil östradiol/noretindron 35/1), digoksin ve varfarin ile klinik olarak anlamlı bir etkileşime sahip olmadığını göstermiştir.

Tek doz 10 mg montelukastın uygulanımı takiben, hepatik metabolizmayı indükleyen fenobarbital uygulandığında montelukastın plazma konsantrasyon–zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değeri yaklaşık %40 azalmıştır. Montelukast için doz ayarlaması gerekmemektedir. Montelukast sitokrom P450 (CYP 3A4) ile metabolize edildiğinden, fenitoin, fenobarbital, karbamezapin ve rifampisin gibi CYP 3A4 enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması durumunda, özellikle çocuklarda klinik izleme yapılması uygundur.

İn vitro çalışmalar, montelukastın P 450 2C8 (CYP 2C8) potent inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, montelukast ve rosiglitazonun (CYP 2C8 ile metabolize olan ilaçları temsil eden tanı ürünü) in vivo klinik ilaç etkileşim çalışmaları, montelukastın CYP 2C8'i inhibe etmediğini göstermektedir. Bu nedenle montelukast, bu enzim ile metabolize olan ilaçların (örn: paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) metabolizmasını belirgin olarak artırmaz.

Sarı kantaron (St.John's wort) bitkisi ile eş zamanlı kullanılması durumunda montelukast düzeyleri azalabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda özel bir etkileşim bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

Bu bölüm, N-FESS 4 mg çiğneme tableti, pediyatrik amaçlı olduğundan ve 2-5 yaş arası çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir. Ancak genel olarak N-FESS için:

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Montelukast için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik 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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, N-FESS'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerine advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilememiştir.

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). Dünyadaki pazarlama sonrası nadiren bildirilmiş malformasyon (örn: dudak bozuklukları) ve montelukast kullanımı arasında nedensel bir ilişki bulunamamıştır. N-FESS gebelikte sadece gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Montelukastın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar Montelukastın anne sütü ile atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Dişi sıçanlarda 200 mg/kg doz (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 70 katı EAA) fertilitede azalmaya yol açsa da 100 mg/kg'lık dozlarda (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 20 katı EAA) fertilitede herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Montelukast, erkek sıçanlarda 800 mg/kg (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 160 katı EAA) kadar fertilité üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

N-FESS'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir olumsuz etkisi beklenmemektedir. Ancak çok nadir vakalarda uyuşukluk bildirilmiştir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Montelukast genellikle iyi tolere edilir. Çoğunlukla hafif olan yan etkiler genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Montelukast ile bildirilen yan etki insidansı plasebo ile benzerdir. Uzun süreli tedavilerde advers etki profilinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

- *Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar*

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, diş ağrısı, gastroenterit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: İsilik

**Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Zayıflık

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: ateş, nezle benzeri semptomlar, travma

- *Astımlı 6–14 yaş arası pediyatrik hastalar*

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: influenza, viral enfeksiyon

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: otit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: farenjit, larenjit, sinüzit

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: ateş

- *Astımlı 2–5 yaş arası pediyatrik hastalar*

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: influenza, varisella

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: baş ağrısı

**Göz hastalıkları**

Yaygın: konjonktivit

**Kulak ve içkulak hastalıkları**

Yaygın: otit, kulak ağrısı

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: rinore, sinüzit, öksürük, pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: karın ağrısı, diyare, gastroenterit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: isilik, egzema, deri döküntüsü

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: ateş

- *Mevsimsel alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar*

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: üst solunum yolu enfeksiyonu

- *Mevsimsel alerjik rinitli 2–14 yaş arası pediyatrik hastalar*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: baş ağrısı

### **Kulak ve içkulak hastalıkları**

Yaygın: otitis media

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: farenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu

- *Pereniyal alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar*

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Sinüzit, üst solunum yolları enfeksiyonu, sinüs baş ağrısı, öksürük

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: epistaksis

### **Araştırmalar**

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyimi: Pazarlama sonrası kullanıma bağlı olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker ve çok ender olarak hepatik eozinofilik infiltrasyon), rüya anormallikleri ve halüsinasyonlar, davranış değişiklikleri, uyuklama, psikomotor hiperaktivite (iritabilite, agresif davranışları içeren ajitasyon, huzursuzluk ve tremor), depresyon, uykusuzluk, parestezi/hipoestezi ve çok ender nöbet; artralji, kas krampları dahil miyalji; kanama eğiliminde artış, çürüme; palpasyon; ödem; bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve çok nadir olarak pankreatit. Çok nadir olarak kolestatik hepatit, hepatoselüler karaciğer hasarı ve karışık tip karaciğer hasarı montelukast kullanımı ile raporlanmıştır.

Bu etkilerin çoğu başka ilaçların kullanımı, alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığında ya da diğer hepatitler gibi diğer faktörlerle kombinasyon halinde söz konusu olabilir.

Montelukastla tedavi gören astım hastalarında çok nadir olarak, bazen Churg-Strauss sendromu ile tutarlı vaskülit klinik özellikler gösteren, sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen sistemik eozinofili görülebilir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Montelukast ile doz aşımının tedavisi üzerine spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Kronik astım çalışmalarında, yetişkin hastalara 22 hafta süreyle 200 mg/gün ve kısa dönem çalışmalarında (yaklaşık 1 hafta süreyle) 900 mg/gün dozuna kadar montelukast uygulanmış ve klinik açıdan önemli herhangi bir istenmeyen olay gözlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde ve klinik çalışmalarda akut doz aşımaları bildirilmiştir. Bu bildirimler arasında çocuk ve yetişkinlerde günde 1000 mg'a kadar dozlarda montelukastın uygulanımı ile akut doz aşımaları da yer almaktadır. Yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları güvenlik profili ile uyumludur. Bu raporların çoğunda advers etki yer almamaktadır. En sık gözlemlenen yan etkiler arasında karın ağrısı, susuzluk, baş ağrısı, uyku hali, kusma ve psikomotor hiperaktivite yer almaktadır.

Montelukast ile doz aşımı durumunda bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, emilmemiş maddenin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, hastanın klinik gözlem altında tutulması ve gerektiğinde destekleyici tedavinin uygulanması uygun olur. Montelukastın peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Lökotrien Reseptör Antagonistleri

ATC Kodu: R03DC03

Montelukast, sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörünü yüksek afiniteyle selektif olarak inhibe eden, oral yoldan etkili bir lökotrien reseptör antagonistidir.

Sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) araşidonik asit metabolizma ürünleridir ve mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu eikozonoidler CysLT reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT<sub>1</sub>) reseptörü insan solunum yollarında (havayolu düz kas hücreleri ve havayolları makrofajları) ve diğer proinflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisi ve CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda solunum yolu ödemi, düz kas kontraksiyonu ve inflamasyonla selüler aktivitenin artışı gibi lökotrien aracılı etkiler söz konusudur.

Alerjik rinitte, CysLT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin intranazal yoldan uygulanması sonucu, nazal solunum yolu direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir.



Montelukast, astıma bağlı enflamasyon parametrelerini anlamlı derecede iyileştiren, gcl oral yoldan etkin bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT<sub>1</sub> reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β-adrenejik reseptör gibi diğer farmakolojik açıdan önemli havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast herhangi bir agonist aktivite göstermeksizin CysLT<sub>1</sub> reseptöründe LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>'n fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

## 5.2. Farmakokinetik zellikler

### Genel zellikler

**Emilim:** Montelukast oral uygulamayı takiben hızla emilir. Yetişkinlerde 10 mg film tablet uygulamasının ardından ortalama plazma doruk konsantrasyonuna (C<sub>maks</sub>) 3–4 saat içinde ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. Oral biyoyararlanım ya da C<sub>maks</sub>, standart sabah kahvaltısından etkilenmez.

5 mg çiğneme tableti için açlık koşullarında uygulamayı takiben C<sub>maks</sub>'a ortalama 2–2.5 saat sonra ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım, açlık durumunda %73 ve standart sabah kahvaltısından sonra %63'dr.

4 mg çiğneme tableti için ortalama C<sub>maks</sub>'a 2–5 yaş pediyatrik hastalara açlık durumunda uygulandıktan sonraki 2 saat içinde ulaşılır. 10 mg Film Tablet alan yetişkinlere göre ortalama C<sub>maks</sub> %66 daha fazla ve ortalama C<sub>min</sub> daha düşüktür.

4 mg oral granül, yetişkinlere açlık koşulunda uygulandığında, 4 mg çiğneme tableti ile biyoedeğerdir. Granül formülasyonunun elma püresi ile birlikte kullanılmasıyla montelukast farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. 6 ay -12 ay arası bebeklerde 4 mg oral granül uygulamasını takiben C<sub>maks</sub>'a 2 saat içinde ulaşılır. Bu yaş grubunda C<sub>maks</sub> 10 mg Film Tablet alan yetişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır.

Yağ oranı yüksek bir sabah diyeti montelukast oral granülün EAA'sını etkilememekle birlikte yemek C<sub>maks</sub>'ı %35'e kadar azaltmakta ve T<sub>maks</sub> 2.3 ± 1.0 saat ila 6.4 ± 2.9 saat uzamaktadır.

**Dağılım:** Montelukast %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Montelukastın kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8–11 litredir. Hayvan çalışmalarında kan–beyin bariyerini minimal oranda geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca son dozdan 24 saat sonra diğer dokulardaki konsantrasyonları da minimal düzeyde olmuştur.

**Biyotransformasyon:** Montelukast geniş oranda metabolize olur. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, erişkin ve ocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları kararlı durumda saptanamaz düzeydedir.

Yapılan in vitro çalışmalar sitokrom P450 3A4, 2A6 ve 2C9 enzimlerinin montelukast metabolizmasında yer aldığını göstermiştir.

**Eliminasyon:** Sağlıklı yetişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dk'dır. Oral uygulamayı takiben radyoaktif işaretili montelukast 5 gün içinde %86 oranında fekal ve <%0.2 oranında idrar içinde elde edilmiştir. Montelukast ve metabolitleri vücuttan hemen hemen tümüyle safra yoluyla atılmaktadır.

**Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:** Plazma eliminasyon yarı ömrü ise 2.7–5.5 saattir. Montelukast farmakokinetiği 50 mg oral dozlara kadar hemen hemen doğrusaldır. Günde 1 kez 10 mg günlük dozu ile ana ilaçta az miktarda (%14) birikme mevcuttur.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Montelukast ya da metabolitleri idrar ile atılmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirme yapılmamıştır. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### Karaciğer yetmezliği:

Hafiften orta dereceye kadar karaciğer yetmezliği ve sirozlu hastalar ile yapılan çalışmada 10 mg tek oral dozu takiben montelukastın metabolizması azalmakta ve bu EAA'nın %41 (%90 CI=%7, %85) oranında daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında montelukast eliminasyonu biraz uzamaktadır (Ortalama yarılanma ömrü, 7.4 saat).

Hafiften orta dereceye kadar karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği ya da hepatitli hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

### Pediyatrik hastalar:

Farmakokinetik çalışmalar, 6–23 aylık pediyatrik hastalarda 4 mg oral granül, 2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda 4 mg çiğneme tableti, 6–14 yaş arası pediyatrik hastalarda 5 mg çiğneme tableti ile ve 15 yaş üzeri genç yetişkinlerde 10 mg film kaplı tabletleri ile yapılmıştır.

6–11 aylık çocuklarda montelukasta sistemik maruziyet ve plazma montelukast konsantrasyonlarının değişkenliği yetişkinlerde gözlenenlerden daha yüksek olmuştur. Yetişkinlere oranla ortalama eğri altında kalan alan (EAA) %60 ve ortalama  $C_{maks}$  %89 daha yüksektir. 12–23 aylık çocuklarda daha az değişkenlik söz konusu olmakla birlikte yine yetişkinlerde gözlenenlerden daha yüksektir. Yetişkinlere oranla ortalama EAA %33 ve ortalama  $C_{maks}$  %60 daha yüksektir.

4 mg oral granül formülasyonu ile 4 mg çiğneme tableti ile biyoeşdeğer olduğundan 2 – 5 yaş hastalarda alternatif olarak kullanılabilir.

### Geriyatrik hastalar:

Montelukastın tek 10 mg'lık oral doz için farmakokinetik profil ve oral biyoyararlanımı yaşlı ve genç hastalarda benzerdir. Plazma yarılanma ömrü yaşlılarda biraz daha uzun olmakla birlikte doz ayarlaması gerekmemektedir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinojenite çalışmalarında 2 yıllık Sprague–Dawley sıçanlarında ya da 92 haftalık farelerde sırasıyla 200 mg/kg/gün ya da 100 mg/kg/gün gavaj yoluyla verilen dozlarda tumorijenite bulgusuna rastlanmamıştır. EEA'ya karşı zaman eğrisinde öngörülen maruziyet yetişkin ve çocuklar için sırasıyla maksimum önerilen oral dozun 120 ve 75 katıdır. Farelerde hesaplanan maruziyet yetişkin ve çocuklar için EEA sırasıyla maksimum önerilen oral dozun 45 ve 25 katıdır. Montelukast için şu metotlarla herhangi bir mutajenik ya da klastojenik aktivite tanımlanmamıştır: mikrobiyal mutajenez metodu, V-79 memeli hüce mutajenez metodu, sıçan hepatositlerinde alkali elüsyon metodu, Çin hamster over hücrelerinde kromozomal kırılma metodu ve farelerde *in vivo* kemik iliği kromozomal kırılma metodu.

Dişi sıçanlarda 200 mg/kg doz (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 70 katı EAA) fertilitede azalmaya yol açsa da 100 mg/kg'lık dozlarda (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 20 katı EAA) fertilitede herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Montelukast, erkek sıçanlarda 800 mg/kg (yetişkinlerde maksimum önerilen günlük oral dozun yaklaşık 160 katı EAA) kadar fertilitte üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1.Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Aspartam

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil selüloz

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Kırmızı demir oksit

Vişne aroması

### **6.2.Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3.Raf ömrü**

24 ay

### **6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır.

### **6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği**

N-FESS 4 mg çiğneme tableti, 28 tablet içeren Alu/Alu blister ambalajda.

### **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**

Dr. F. Frik İlaç San. ve Tic.A.Ş.

Aydınevler Mah. Sanayi Cad. 42

34854 Küçükyalı-İstanbul

Tel: 0.216. 388 32 75 Faks: 0.216. 417 10 06

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

222/49

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 22.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**