

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

N-FESS® 5 mg çiğneme tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Montelukast ..... 5 mg (5.2 mg montelukast sodyum olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Aspartam 3.0 mg

Kroskarmelloz sodyum 9.0 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 5 mg çiğneme tableti, 6-14 yaş arası pediyatrik hastalarda persistan astım tedavisi (gündüz ve gece semptomlarının önlenmesi, aspirine duyarlı astım hastalarının tedavisi ve egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyonun önlenmesi) için endikedir.

N-FESS 5 mg çiğneme tableti, 6-14 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit (yıl boyu devam eden) semptomlarının giderilmesi için endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6-14 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 defa 5 mg çiğneme tabletidir.

##### 6 -14 yaş arası pediyatrik hastalarda persistan astım

N-FESS günde bir kez akşamları alınmalıdır.

##### Alerjik rinit

6-14 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit için N-FESS günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

##### 6-14 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve alerjik rinit:

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir adet 5 mg çiğneme tableti almalıdır.

**Uygulama şekli:**

Astım parametreleri üzerinde N-FESS'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar. N-FESS aç ya da tok karnına alınabilir. Ancak yiyecek ile alınması durumunda, yiyeceklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de N-FESS 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 2-14 yaş arası alerjik rinitli hastalardaki güvenliliği 2-14 yaş arası astımlı pediyatrik hastalarda yürütülen çalışmaların verileriyle desteklenmektedir. 2-14 yaş arası mevsimsel alerjik rinitli pediyatrik hastalarda yürütülen bir güvenlilik çalışması benzer güvenlilik profili göstermiştir (bkz. bölüm 4.8.).

**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 ve etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtlar yönünde farklar belirlememiştir. Ancak bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

### **Diğer astım tedavileriyle birlikte N-FESS ile tedavi:**

*İnhale kortikosteroidler:* İnhale kortikosteroidlerle ve/veya beta-2 agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde N-FESS tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak hiçbir zaman steroidler aniden kesilerek N-FESS ile tedavi başlanmamalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

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

Hastalara oral montelukastı akut astım ataklarının tedavisi için hiçbir zaman kullanmamaları ve kendi olağan kurtarıcı ilaçlarını bu amaçla kullanmak üzere kolayca erişebilecekleri bir yerde göz önünde tutmaları gerektiği söylenmelidir. Akut bir atak yaşandığında kısa etkili inhale bir beta-agonist kullanılmalıdır. Hastalar kısa etkili beta-agonistlerin normalden daha fazla inhalasyonuna ihtiyaç duyduklarında mümkün olan en kısa sürede doktorlarına başvurmalıdır.

Montelukast inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır.

Eş zamanlı olarak montelukast verildiğinde oral kortikosteroidlerin kesilebileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.

#### *Nöropsikiyatrik olaylar*

Montelukast kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan davranışlar veya düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, disoryantasyon, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uy kusuzluk, huzursuzluk, hiperaktivite, uyur gezerlik, 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 montelukast 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.

#### Yardımcı maddeler:

N-FESS fenilalanin için bir kaynak içermektedir. 1 adet 5 mg çiğneme tabletinde 3 mg aspartam bulunur. Fenilketonüri olan hastalar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün her 5 mg dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **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 kl inik doz u aşağıdaki ilaçların farmakokinetik öz ellikleri üz erinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: teofilin, prednizon, p rednizolon, o ral 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 gi bi C YP 3A4, 2C 8 ve 2C 9 indükleyicileriyle b irlikte 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 substratı) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri montelukastın CYP 2 C8'i *in v ivo* koşullarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, montelukastın bu e nzim tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin ( örn. paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kaydadeğer biçimde değiştirmesi beklenmez.

*İn vitro* çalışmalar montelukastın CYP 2C8, 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımını 4.4 kat artırdığını göstermiştir. 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 düşünülmemektedir. Dolayısıyla gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda a yarlama yapılması gerekmez. Ancak advers reaksiyonlarda bir artış potansiyeli nedeni ile dikkatli olunmalıdır. *İn vitro* verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn. trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca, montelukastın sadece itrakonazol ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı artışa yol açmamıştır.

#### **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 N-FESS arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koymamaktadır.

N-FESS 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.

N-FESS sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse emzirme döneminde kullanılabilir.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Dişi sıçanlarda yapılan fertilité çalışmalarında montelukastın 200 mg/kg oral dozu (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının

yaklaşık 70 katıydı) fertilite ve fecondite (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 fecondite 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 uyuşukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

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

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

Montelukastla tedavi edilen **15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışına n=795)** astımlı hastalarda 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 astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 12 aya kadar güvenilirlik profili değişmemiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar Sistem organ sınıfı ve spesifik istenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir istenmeyen 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: Üst 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, de presyon, uyur gezerlik, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor<sup>§</sup> dahil)

Seyrek: Dikkat eksikliği, unutkanlık

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), davranış değişiklikleri

**Sinir sistemi hastalıkları:**

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

**Kardiyak hastalıklar:**

Seyrek: Çarpıntı

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Epistaksis

Çok seyrek: Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. Bölüm 4.4.)

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Diyare‡, bulantı‡, kusma‡

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

**Hepatobilyer 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](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 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 pediatrik 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: R03DC03

Sisteinil lökotrienler ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) mast hücreleri ve eozinofiller tarafından salgılanan güçlü enflamatuvar eikosanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-1 (CysLT<sub>1</sub>) 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 salıverilirler ve alerjik rinit semptomlarıyla ilişkilidirler. CysLT'ler 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.

##### 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, IA2, 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).

#### **Hastalarda 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 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<sup>2</sup> ve sıçanlarda 30,000 mg/m<sup>2</sup>) tekloral 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 ve yata tümör oluşumu 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

Bildirilmemiştir.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan ve nemden koruyunuz.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

N-FESS 5 mg çiğneme tableti, kutuda Al/Al folyo blisterde 28 çiğneme tableti.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen ar ta kalan m addelerin imhası ve diğer özel ön lemler**

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**

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Doğan Araslı Cad. No:219

34510 Esenyurt/İSTANBUL

Tel: 0212 620 28 50

Faks: 0212 596 20 65

**8. RUHSAT NUMARASI**

222/50

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

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**