

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALECAST 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Montelukast..... 10 mg (10.4 mg montelukast sodyum olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat ..... 86.25 mg

Kroskarmelloz sodyum.....8.00 mg

Soya lesitini.....0,17 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Bej renkli, kare şeklinde, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

15 yaş ve üzeri adolesanlar ve erişkinlerde doz günde bir defa bir adet 10 mg tablettir.

##### 15 yaş ve üzeri hastalarda persistan astım

ALECAST günde bir kez akşamları alınmalıdır.

##### Alerjik rinit

*15 yaş ve üzeri hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit*

Alerjik rinit için ALECAST günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

##### 15 yaş ve üzeri hastalarda astım ve alerjik rinit:

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir adet 10 mg film kaplı tableti almalıdır.

**Uygulama şekli:**

Astım parametreleri üzerinde ALECAST'ın terapötik etkisi bir gün içinde başlar. ALECAST aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de ALECAST 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 etkinlik profilleri erişkinlerdekiyle benzerdir.

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

**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 güvenlilik veya etkinlik 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 ALECAST ile tedavi:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

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

ALECAST 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 ALECAST tedavisine devam edilebilir. Egzersizden sonra astım alevlenmeleri yaşayan hastalar kurtarıcı kısa etkili inhale beta-agonisti hazır bulundurmalıdır.

İnhale kortikosteroid dozu tıbbi gözetim altında basamaklı olarak azaltılabilir ancak ALECAST inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır. Aspirine

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

#### *Nöropsikiyatrik olaylar*

Montelukast kullanılan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast 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. 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 ALECAST tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

#### *Eozinofilik durumlar*

Nadir durumlarda, montelukast 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 montelukast arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (bkz. bölüm 4.8.).

#### *Laktoz:*

ALECAST'ın içeriğinde laktoz monohidrat bulunmaktadır. Bu nedenle kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### *Sodyum:*

ALECAST her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### *Soya lesitini:*

ALECAST soya lesitini ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Montelukast sodyum 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 aşığıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (noretindron 1 mg/etinil estradiol 35 mcg), 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 antienflamatuvar ajanlar, benzodiazepinler ve dekonjestanları içermektedir.

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

Bu etkileşim 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. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

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 ekstremite 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 montelukast tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve montelukast tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **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 fecondite (dođurđanlık) 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 uyuskluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Montelukast mevsimsel alerjik rinitli hastalarda değerlendirilmiştir (15 yaş ve üstünde 2199 hasta). 2 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada montelukastla tedavi edilen hastalarda yaygın olarak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek insidanda ilaçla ilişkili yan etki rapor edilmemiştir. 4 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada güvenlilik profili 2 haftalık çalışma ile benzerdir.

Astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir: 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 erişkin hastada 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 400 mevsimsel alerjik rinitli erişkin hastada 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen **15 yaş ve üstü astımlı erişkin hastalar (iki 12 haftalık çalışma 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 bozuklular

*Yaygın:* Karın ağrısı

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediatrik hastalarda 6 aya kadar güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:** st solunum yolu enfeksiyonu

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:** Kanama eğiliminde artış

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:** Anaflaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğerde 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 intihar davranışı, davranış değişiklikleri

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

**Kardiyak hastalıkları:** Çarpıntı

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

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

**Hepatobilyer 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'ye kadar dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşılmemiştir. 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 pediatrik hastalardaki güvenilirlik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar montelukastın güvenilirlik 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 antagonistleri

ATC kodu: R03DC03

#### Etki Mekanizması

Sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 (CysLT<sub>1</sub>) 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. 10 mg film kaplı tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama pik plazma konsantrasyonuna ( $C_{max}$ ) 3-4 saatte ( $T_{max}$ ) ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Oral biyoyararlanım ve  $C_{max}$  sabah alınan standart öğünden etkilenmez.

Montelukastın astımlı hastalardaki güvenliliği ve etkililiği, 10 mg film kaplı tablet ve 5 mg çiğneme tableti formülasyonlarının akşamları gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Montelukastın mevsimsel alerjik rinitli hastalardaki güvenliliği ve etkililiği 10 mg film kaplı tabletin sabahları veya akşamları gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

İki 5 mg çiğneme tableti ve bir 10 mg film kaplı tablet uygulaması sırasında montelukastın farmakokinetik özellikleri karşılaştırmalı olarak incelenmemiştir.

#### 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 pediatrik hastalarda kararlı durumda ölçülemeyecek kadar düşüktür.

İnsan karaciğer mikrozoamlarının 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 mikrozoamlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri). *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 araştırma "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. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

### 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.

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'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**

#### 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 deneklere göre biraz uzamıştır (ortalama yarı-ömür=7.4 saat). Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Montelukastın daha ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu 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.

#### Adolesanlar ve pediatrik hastalar:

Farmakokinetik çalışmalar 10 mg film kaplı tablet formülasyonunun sistemik maruz kalımını 6-15 yaş ve üzeri adolesanlarda ve genç erişkinlerde incelemiştir.

10 mg film kaplı tablet uygulandıktan sonra montelukastın plazma konsantrasyon profili 15 yaş ve üzeri adolesanlarda ve genç erişkinlerde benzerdir. 10 mg film kaplı tablet 15 yaş ve üzeri hastalarda kullanım için tavsiye edilir.

### **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 fertilité veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilité 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>) 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**

Mikrokristalin selüloz  
Laktoz monohidrat  
Selüloz tozu  
Kroskarmelloz sodyum  
Magnezyum stearat

#### Film kaplama:

Poletilen glikol 3350  
Titanyum dioksit  
Kırmızı demir oksit  
Sarı demir oksit  
Talk  
Soya lesitini  
Polivinil alkol

### **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**

Kutuda 28 ve 84 film kaplı tablet içeren Alu folyo - PA/Al/PVC blister ambalajlarda sunulmaktadır.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Akpınar Mah. Kanuni Cad. No:6  
Sancaktepe / İstanbul  
Tel.0216 398 93 07  
Fax.0216 398 93 23

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

244/4

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

Ruhsat tarihi: 01.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**