

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CULENTO 4 mg çiğneme tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Montelukast.....4 mg (4.15 mg montelukast sodyum olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Aspartam .....0,450 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti.

Pembe pembemsi renkli beyazımsı kırmızımsı ince benekli, yüzeyleri bikonveks, oval çiğneme tableti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CULENTO 4 mg çiğneme tableti, 2-5 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.

CULENTO 4 mg çiğneme tableti, 2-5 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:

2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 defa 4 mg çiğneme tabletidir. Tabletler yutulmadan önce çiğnenmelidir. Yiyecek ile alınması durumunda, yiyeceklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün yetişkin gözetimi altında olan bir çocuğa verilmelidir.

### 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım

CULENTO günde bir kez akşamları alınmalıdır.

### Alerjik rinit

*2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit ve pereniyal alerjik rinit*

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

### 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve alerjik rinit:

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar akşamları günde sadece bir adet 4 mg çiğneme tableti almalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Ağızdan alınır.

### *Genel öneriler*

Astım parametreleri üzerinde CULENTO'nun terapötik etkisi bir gün içinde başlar.

- Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de CULENTO 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:**

CULENTO'nun 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.

CULENTO' nun 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.

CULENTO'nun 2-5 yaş arası astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği yeterli, iyi kontrol edilmiş verilerle gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu yaş grubunda CULENTO'nun etkililiği 6 yaş ve üzeri astımlı hastalarda gösterilen etkililiğe dayanarak genelleştirilmiştir ve benzer farmakokinetik verilere ve hastalık seyrinin, patofizyolojisinin ve ilacın etkisinin bu popülasyonlarda oldukça benzer olduğu varsayımına dayanır. Bu yaş grubundaki etkililik 2-5 yaş arası hastalarda yürütülen büyük bir iyi kontrol edilmiş güvenlilik çalışmasındaki araştırma amaçlı etkililik değerlendirmeleriyle desteklenir.

CULENTO'nun 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).

### **Geriatrik popülasyon:**

CULENTO 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 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 CULENTO ile tedavi:**

*İnhale kortikosteroidler:* İnhale kortikosteroidlerle ve/veya veya kısa etkili  $\beta$ -2 agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde CULENTO tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak CULENTO ile tedaviyi başlatmak için hiçbir zaman steroidler aniden kesilmemelidir.

15 yaş ve üstü yetişkinler ve ergenler için 10 mg film kaplı tabletler mevcuttur.

6-14 yaş arası pediatrik hastalar için 5 mg çiğneme tabletleri mevcuttur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

CULENTO, bu ürünün etkin maddesine veya Bölüm 6.1 'de listelenen herhangi bir bileşene 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 dozunun azaltılabileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.

CULENTO kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar ve doktorlar nöropsikiyatrik olaylar yönünden dikkatli olmalıdırlar. Hastalar ve/veya bakıcılar, bu tür değişiklikler ile karşılaşmaları halinde doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Doktorlar bu tür durumların ortaya çıkması halinde CULENTO tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler.

### ***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 antagonizmi ile nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da, hekimler hastalarında ortaya çıkan eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen pulmoner semptomlar, 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 antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

Yardımcı madde:

CULENTO, fenilalanin için bir kaynak olan aspartam içermektedir. Fenilketonürisi olan hastalarda, her 4 mg çiğneme tabletinin 0.674 mg'a eşdeğer fenilalanin içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

**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 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.

*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 süstratı) 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 kaydedeğer 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. Dolayısıyla gemfibrozil veya diğer potent CYP 2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama 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.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **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.

Gebe kadınlarda montelukast kullanımı ile major doğum defektlerini değerlendiren, prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen veriler ilaç ile ilişkili bir risk oluşturmadığını göstermiştir. Mevcut çalışmalar, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları, küçük numune büyüklüğü dahil, metodolojik limitlere sahiptir.

CULENTO 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.

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

## **Üreme yeteneği/ Fertilitite**

Hayvan çalışmalarında, montelukast klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek sistemik maruziyette doğurganlığı veya üreme performansını etkilememiştir. Sıçanlarda yapılan bir dişi doğurganlığı çalışmasında, 200 mg/kg/gün dozunda (klinik sistemik maruziyetin >69 katı) yavruların ağırlığında az bir düşüş görölmüştür. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görölen klinik sistemik maruziyetin >24 katı sistemik maruziyetteki tamamlanmamış kemikleşme insidansının, eşzamanlı kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görölmüştür. Sıçanlarda hiçbir anomali görölmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasenta bariyerini geçtiği ve süte karşıştığı kanıtlanmıştır.

CULENTO'nun insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

CULENTO'nun hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Ancak, çok nadir vakalarda uyusukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Persistan astımlı hastalarda yapılan 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

Intermitan astım hastalarında yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 4 mg granöl ve çiğneme tabletleri 6 ay-5 yaş arasındaki 1038 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 2-5 yaş arasında pediyatrik astımlı hastalarda (bir 12 haftalık çalışma, n=461), (bir 48 haftalık çalışma n=278) yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) görölen, 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 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 pediatrik** 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 pediatrik hastalarda 12 aya kadar güvenlilik profili değişmemiştir.

Kümülatif olarak 2-5 yaş arasındaki 502 pediatrik 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.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara 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 ( $< 1/10,000$ )., Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu †

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

Çok seyrek: Trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Karaciğere eozinofilik infiltrasyon

### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, uyurgezerlik, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık dahil ajitasyon, depresyon, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor<sup>s</sup> dahil)

Seyrek: Dikkat eksikliği, bellek bozukluğu, tik

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), obsesif kompulsif semptomlar, disfemi

### **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.), pulmoner eozinofili

### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Diyare‡, bulantı‡, kusma‡

Yaygın olmayan: Ağz kuruluğu, dispepsi

### **Hepatobiliyer hastalıklar:**

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

Çok seyrek: Hepatit (Kolestatik, hepatoselüler ve mikst tip karaciğer hasarı dahil)

### **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

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Çocuklarda enürezis

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Pireksi‡

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, kırgınlık, 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 karşılaşılmamıştır.

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 güvenilirlik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur.

Doz aşımı belirtileri

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

Doz aşımı tedavisi

Montelukast ile doz aşımının tedavisi hakkında özel bir bilgi mevcut değildir. 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

Etki mekanizması

Sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuvar eikosanoidlerdir.

Bu önemli pro-astmatik mediatörler, bronkokonstrüksiyon, mukus salgılanması, vasküler geçirgenlik ve eozinofil göçü dahil olmak üzere insan hava yolunda bulunan ve hava yolu etkilerine neden olan sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır.

Farmakodinamik etkiler

Montelukast, CysLT1 reseptörüne yüksek afinite ve seçicilikle bağlanan, oral aktif bir bileşendir. Klinik çalışmalarda, 5 mg gibi düşük dozlarda montelukast, LTD4 solunması nedeniyle gelişen bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmaktadır. Oral uygulamadan sonraki 2 saat içinde bronkodilastasyon gözlemlenmiştir. Bir  $\beta$ -agonistin neden olduğu bronkodilastasyon etkisi, montelukastın neden olduğu etkiye aditifdir. Montelukast tedavisi, antijen zorlaması kaynaklı hem erken hem de geç evre bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmıştır. Montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında erişkin ve pediyatrik hastalarda periferik kan eozinofillerini azaltmıştır. Aynı bir çalışmada, montelukast tedavisi hava yollarında (balgamda ölçülen) eozinofilleri belirgin biçimde azaltmıştır. Erişkin ve 2 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda, montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında periferik kan eozinofillerini azaltırken klinik astım kontrolünü artırmıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, günde bir kez 10 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında sabah FEV1 (bazala göre %10,4'e karşı %2,7 değişim) ve sabah pik ekspiratuar akım hızında (bazala göre 24,5 L/dk.'ya karşı 3,3 L/dk. değişim) belirgin iyileşme, toplam  $\beta$ -agonist kullanımında belirgin düşüş (bazala göre -%26,1'e karşı -%4,6 değişim) sağlamıştır. Hastaların bildirdiği gündüz ve gece astım semptomu skorlarındaki iyileşme plaseboya göre belirgin biçimde daha iyidir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, montelukastın inhalasyon kortikosteroidlerinin klinik etkisine katkıda bulunma becerisi kanıtlanmıştır (bazala göre beklometazon inhalasyonu + montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim %, sırasıyla FEV1: %5,43'e %1,04;  $\beta$ -agonist kullanımı: -%8,70'e %2,64). Beklometazon inhalasyonu (inhalasyon cihazı yoluyla günde iki kez 200  $\mu$ g) karşılaştırıldığında, montelukast daha hızlı ilk yanıt göstermiştir ancak 12 haftalık çalışmada beklometazon daha yüksek ortalama tedavi etkisi göstermiştir (montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim %, sırasıyla FEV1: %7,49'a %13,3;  $\beta$ -agonist kullanımı: -%28,28'e -%43,89). Ancak, beklometazonla karşılaştırıldığında yüksek bir hasta yüzdesi montelukastla benzer klinik yanıtlara ulaşmıştır (örn. beklometazonla tedavi edilen hastaların %50'si FEV1'de bazala göre yaklaşık %11 veya daha yüksek iyileşmeye ulaşırken, montelukastla tedavi edilen hastaların %42'si aynı yanıtı ulaşmıştır).

2 ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, birlikte kullanılan kontrol tedavilerinden bağımsız olarak (kortikosteroid inhalasyonu/nebulizasyonu veya sodyum kromoglikat inhalasyonu/nebulizasyonu), günde bir kez 4 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrollerinde iyileşme sağlamıştır. Hastaların %60'ı başka bir kontrol tedavisi kullanmamaktadır. Plaseboyla

karşılaştırıldığında montelukast gündüz semptomlarında (öksürük, hırıltı, soluma güçlüğü ve aktivite kısıtlaması dahil) ve gece semptomlarında iyileşme sağlamıştır. Montelukast ayrıca plaseboyla karşılaştırıldığında "gereklikçe"  $\beta$ -agonist kullanımını ve kötüye giden astım için kortikosteroid kurtarma tedavisini azaltmıştır. Montelukast alan hastaların astımsız geçirdiği gün sayısı plasebo alanlardan daha yüksektir. İlk dozdan itibaren tedavi etkisine ulaşılmıştır. Hafif astım ve epizodik alevlenme yaşayan 2 ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 4 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında astım alevlenmelerinin (AA) yıllık oranını belirgin biçimde azaltmıştır ( $p < 0.001$ ) (sırasıyla 1,60 AA'ya 2,34 AA) [AA,  $\beta$ -agonist kullanımı veya kortikosteroid (oral veya inhalasyon) ya da astım için hastaneye yatış gerektiren gündüz semptomları olan ardışık  $\geq 3$  gün olarak tanımlanmaktadır]. Yıllık AA oranındaki düşüş yüzdesi %31,9'dır ve %95 GA 16,9, 44,1'dir.

Aralıklı astım yaşayan ama persistan astım olmayan 6 aylık ila 5 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, montelukast tedavisi 12 ay boyunca günde bir kez 4 mg rejiminde veya her aralıklı semptom epizodunun başlangıcında uygulanan 12 günlük bir seri biçiminde uygulanmıştır. Astım atağıyla (doktor muayenehanesine, acil servise veya hastaneye planlanmamış ziyaret gibi bir sağlık hizmeti veya oral, intravenöz ya da intramüsküler kortikosteroid kullanılmasını gerektiren bir astım epizodu olarak tanımlanmaktadır) sonuçlanan astım epizotlarının sayısı açısından 4 mg montelukast ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasında belirgin bir fark gözlemlenmemiştir.

6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, günde bir kez 5 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında solunum işlevini belirgin biçimde iyileştirmiş (FEV1'de bazala göre %8,71'e %4,16 değişim; sabah pik ekspiratuar akım hızında bazala göre 27,9 L/dk'ye 17,8 L/dk değişim) ve "gereklikçe"  $\beta$ -agonist kullanımını azaltmıştır (bazala göre -%11,7'ye +%8,2 değişim).

Hafif persistan astımı olan 6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastaların astım kontrolünde montelukastın etkililiğinin flutikazon inhalasyonu ile karşılaştırıldığı 12 aylık bir çalışmada, montelukast, primer bitiş noktası olan astım kurtarması kullanılmayan gün (RFD) yüzdesinin artırılmasında flutikazonla eşit etki göstermiştir. 12 aylık tedavi döneminin ortalamasında, astım RFD'lerinin yüzdesi montelukast grubunda 61,6'dan 84,0'a yükselirken, flutikazon grubunda 60,9'dan 86,7'ye yükselmiştir. Astım RFD'lerinin yüzdesinde ortalama en küçük kare artışı açısından gruplar arasındaki fark istatistik açıdan anlamlıdır (-2,8, %95 GA -4,7, -0,9) ama klinik açıdan eşit etkililik için belirlenen limitin içindedir. Montelukast ve flutikazon 12 aylık tedavi döneminde incelenen sekonder değişkenlere göre astım kontrolünü

iyileştirmiştir:

FEV1, montelukast grubunda 1,83 L'den 2,09 L'ye, flutikazon grubunda 1,85 L'den 2,14 L'ye yükselmiştir. FEV1'de ortalama en küçük kare artışı açısından gruplar arasındaki fark -0,02 L'dir ve %95 GA -0,06, 0,02'dir. Öngörülen FEV1 % açısından bazala göre ortalama artış montelukast tedavi grubunda %0,6, flutikazon tedavi grubunda %2,7'dir. Öngörülen FEV1 % açısından bazala göre değişim için en küçük kare ortalamalarındaki fark belirgindir: -%2,2, %95 GA -3,6, -0,7.

$\beta$ -agonist kullanılan gün yüzdesi montelukast grubunda 38,0'dan 15,4'e, flutikazon grubunda 38,5'ten 12,8'e düşmüştür.  $\beta$ -agonist kullanılan gün yüzdesi için en küçük kare ortalamaları için gruplar arasındaki fark belirgindir: 2,7, %95 GA 0,9, 4,5.

Astım atağı (astımın kötüleştiği ve oral steroid tedavisi, doktor muayenehanesine veya acil servise planlanmamış ziyaret veya hastaneye yatış gerektiren bir dönem olarak tanımlanmaktadır) yaşayan hastaların yüzdesi, montelukast grubunda 32,2, flutikazon grubunda 25,6'dır; olasılık oranı (%95 GA) belirgindir: =1,38 (1,04, 1,84).

Çalışma döneminde sistemik (çoğunlukla oral) kortikosteroid kullanan hastaların yüzdesi montelukast grubunda %17,8, flutikazon grubunda %10,5'tir. En küçük kare ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark belirgindir: %7,3, %95 GA 2,9, 11,7.

Erişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, egzersiz indüklü bronkokonstriksiyonda (EİB) belirgin düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %22,33, plasebo için %32,40; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 44,22 dk.'ya karşı 60,64 dk.). Bu etki, 12 haftalık çalışma süresi boyunca tutarlıydı. 6 ila 14 yaşındaki pediyatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da EİB'de düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %18,27'ye %26,11; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 17,76 dk.'ya karşı 27,98 dk.). Her iki çalışmadaki etki, günde bir kez doz uygulaması aralığının sonunda kanıtlanmıştır.

Aspirine duyarlı ve eşzamanlı olarak kortikosteroid inhalasyonu ve/veya oral kortikosteroid alan astım hastalarında, montelukast tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrolünde belirgin iyileşmeyle sonuçlanmıştır (FEV1'de bazala göre %8,55'e -%1,74 değişim, toplam  $\beta$ -agonisti kullanımında bazala göre -%27,78'e karşı %2,09 değişim).

## 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 ( $C_{maks}$ ) 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.

### 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.

Sitokrom P450 2C8, montelukast metabolizmasındaki ana enzimdir. Ek olarak, CYP 3A4 ve 2C9'un küçük bir katkısı olabilir, ancak bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazolün, günlük 10 mg montelukast alan sağlıklı deneklerde montelukastın farmakokinetik değişkenlerini değiştirmediği gösterilmiştir. 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. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığından, böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması beklenmez.

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 fertilitte veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilitte çalışmasında yavruların vücut ağırlığında küçük bir azalma kaydedilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruz kalımın >24 kat üzerindeki sistemik maruz kalımın 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**

Mannitol

Mikrokristalin selüloz Tip 101

Hidroksipropil selüloz

Kırmızı demir oksit

Kroskarnelloz sodyum

Kiraz aroması

Aspartam

Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

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

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

Kutuda 28 çiğneme tableti içeren Alu-Poliamid/PVC/Al blister ambalajlarda

### **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**

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/642

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

İlk ruhsat tarihi: 09.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**