

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

N-FESS 4 mg Pediyatrik Oral Granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....251.36 mg

Aspartam..... 4.8 mg

Kroskarmelloz sodyum..... 14.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral granül

Pembe renkli, homojen toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

N-FESS,

- 12 ay ve üstü pediyatrik hastalarda astımın profilaktik ve kronik tedavisinde, hafif-orta şiddette astımın inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınamaması ve kısa etkili beta agonistlerin yetersiz kalması durumlarında, diğer tedavilerle yanıt alınmadığında ilave tedavi olarak,
- 2 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde mevsimsel alerjik rinit ve 6 ay ve daha büyük pediyatrik hastalarda pereniyal alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

2–5 yaş arası astımlı ve/veya alerjik rinitli (mevsimsel ve pereniyel) pediyatrik hastalar

2–5 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen günlük doz günde bir kez 4 mg'dır. Bu yaş grubundaki pediyatrik hastalara 1 saşe N-FESS 4 mg PEDİYATRİK GRANÜL verilmelidir.

12 ay- 2 yaş arası astımlı pediyatrik hastalar

12 ay- 2 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen günlük doz günde bir kez 4 mg'dır. Bu yaş grubundaki pediyatrik hastalara 1 saşe N-FESS 4 mg PEDİYATRİK GRANÜL verilmelidir.

6 ay – 2 yaş pereniyel alerjik rinitli pediyatrik hastalar

Pereniyel alerjik rinit tedavisinde 6 ay-2 yaş arası pediyatrik hastalar için önerilen doz günde bir kez 4 mg'dır

2 yaş altı mevsimsel alerjik rinitli pediyatrik hastalar

Mevsimsel alerjik rinit tedavisinde 2 yaş altı pediyatrik hastalarda etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir.

N-FESS'in diğer astım tedavileri ile ilişkili olarak kullanımı

N-FESS; inhale kortikosteroidlere ilave tedavi olarak uygulandığında hiçbir zaman inhale kortikosteroidler aniden kesilerek N-FESS ile tedaviye başlanmamalıdır.

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.

N-FESS oral granül doğrudan ağza verilebilir ya da soğuk veya oda sıcaklığındaki bir kaşık dolusu yumuşak yiyeceklerle (ör. elma püresi, bebek maması, gibi) ya da anne sütüyle karıştırılarak verilebilir. Poşet kullanıma kadar açılmamalıdır. Poşet açıldıktan sonra N-FESS oral granül 15 dakika içinde verilmelidir. Yiyeceklerle karıştırılan N-FESS oral granül tekrar kullanılmak üzere saklanmamalı ve kalan kısım atılmalıdır. N-FESS oral granül bebek maması ya da anne sütü haricinde bir sıvıda çözündürülmemelidir. Ancak yutulduktan sonra üzerine sıvı 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 pereniyel) tedavisinde :

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

Geriyatrik popülasyon

Bu yaş grubu için doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çok küçük çocuklarda (6 ay- 2 yaş) dirençli astımın teşhisi pediyatrist veya göğüs hastalıkları uzmanı tarafından gerçekleştirilmelidir.

Hastalar, akut astım ataklarının tedavisi için asla oral montelukast kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. 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 azaltılacağı 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 duydukları takip edilmelidir. Hasta ve yakınları söz konusu inhaler ilacın kullanımı 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 antiinflamatuvar ilaçların (NSAI) kullanımından kaçınılmalıdırlar. 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 reçete 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 kullanımı sonlandırılmamalıdır.

N-FESS kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar raporlanmıştır. Pazarlama sonrası verilerde N-FESS 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.

N-FESS 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 N-Fess tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler.

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; 14.4 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

N-FESS; 251.36 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), terfenadin, 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 Pediyatrik Oral Granül, pediyatrik amaçlı olduğundan ve 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/embriyonel/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 fertilitite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

N-FESS'in araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Ancak çok nadir vakalarda uyuşukluk veya baş dönmesi bildirilmiştir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

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 etki 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)

Sınıf	Pediyatrik hastalar (2 yaş - 5 yaş) (12 haftalık bir çalışma; n=461) (48 haftalık bir çalışma; n=278)	Pediyatrik hastalar (6 ay - 2 yaş) (6 haftalık bir çalışma; n=175)
Sinir sistemi hastalıkları		Yaygın: Hiperkinesi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Yaygın: Astım
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın: Karın ağrısı	Yaygın: Diyare
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Yaygın: egzema, döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın: Susama	

Pazarlama sonrası deneyimi

Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki ek istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lef sistemi hastalıkları: Kanama eğiliminde artış

Başıklık sistemi hastalıkları: Anaflaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, çok nadiren karaciğere eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik bozukluklar: rüya anormallikleri, kabuslar, halüsinasyonlar, uykusuzluk, somnambulizm, irritabilite, anksiyete, huzursuzluk, agresif davranış veya düşmanlık içeren ajitasyon, tremor, depresyon, intihar düşüncesi veya davranışı

Sinir sistemi hastalıkları: Uyku hali, baş dönmesi parestezi/hipostezi ve nöbetler

Kardiyak hastalıkları: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Epistaksis

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

Hepatobilyer hastalıklar: serum transaminaz değerlerinde (ALT,AST) yükselme, hepatit (kolestatik, hepatoselüler ve farklı sebeplerden oluşan karaciğer hasarı)

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Anjiyoödem, morluk, eritema nodozum, kaşıntı, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: Eklem ağrısı, kas krampları dahil miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Asteni/yorgunluk, keyifsizlik, ödem, pireksi

Nadir durumlarda Montelukast tedavisi alan astımlı hastalar bazen Churg-Strauss sendromu bildirilmiştir.

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 pediatrik 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 peritonal 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_4 , LTD_4 , LTE_4) araşidonik asit metabolizma ürünleridir ve mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuar eikozanoidlerdir. Bu eikozanoidler CysLT reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 ($CysLT_1$) reseptörü insan solunum yollarında (havayolu düz kas hücreleri ve havayolları makrofajları) ve diğer proinflamatuar 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

5 mg çiğneme tableti için açlık koşullarında uygulamayı takiben C_{maks} 'a ortalama 2–2.5 saat sonra ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım, açlık durumunda %73 ve standart sabah kahvaltısından sonra %63'dür.

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

4 mg oral granül, yetişkinlere açlık koşulunda uygulandığında, 4 mg çiğneme tableti ile biyoeşdeğerdir. 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_{maks} 'a 2 saat içinde ulaşılır. Bu yaş grubunda C_{maks} 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_{maks} 'ı %35'e kadar azaltmakta ve T_{maks} 2.3 ± 1.0 saat ile 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 çocuk 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.

İnsan mikrozomları kullanılarak yapılan in vitro çalışmalarda montelukastın P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, veya 2D6'yı inhibe etmediği gösterilmiştir.

Eliminasyon: Sağlıklı yetişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dk'dır. Oral uygulamayı takiben radyoaktif işaretli 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: 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 güvenilirlik 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 fertilité 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 niteliđi ve içeriđi

N-FESS 4 mg pediyatrik oral granül, 28 tane tek kullanımlık oral granül poşet

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi rnlerin Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dr. F. Frik İlaç San. ve Tic.A.ř.

Aydınevler Mah. Sanayi Cad. 26

34854 Küçükyalı-İstanbul

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

229/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 10.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ