

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONCEAİR 4 mg pediyatrik oral granül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Montelukast 4 mg (4.16 mg montelukast sodyum)

#### Yardımcı Maddeler:

Mannitol 485.44 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Oral Granül

Beyaz renkte homojen granüller

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ONCEAİR 4 mg, 12 aylık – 5 yaş arası hastalarda, hafif-orta şiddette persistan astımın inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınamaması ve kısa etkili beta agonistlerin yetersiz kalması durumlarında, ilave tedavi olarak astım tedavisi için endikedir.

ONCEAİR 4 mg, 2-5 yaş arası hafif persistan astımı olan, oral kortikosteroid kullanımını gerektiren, ciddi astım atağı geçmişi olmayan hastalarda ve inhale kortikosteroid kullanamayan hastalarda alternatif tedavi seçeneğidir.

ONCEAİR 4 mg, 2 yaş ve üzeri hastalarda, egzersizin yol açtığı bronkokonstriksiyona bağlı astım profilaksisi için endikedir.

ONCEAİR 4 mg, 2 yaş ve üzeri çocuk ve yetişkinlerde mevsimsel alerjik rinit ve 6 ay ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

12 aylık - 5 yaş arası pediyatrik hastalarda doz günde 1 paket 4 mg oral granül.

##### 12 aylık - 5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım

ONCEAİR günde bir kez akşamları alınmalıdır.

##### Alerjik rinit

*2 – 5 yaş pediyatrik hastalarda mevsimsel alerjik rinit*

*6 aylık ve daha büyük hastalarda pereniyal alerjik rinit*



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

2 yaşın altındaki mevsimsel alerjik rinitli pediyatrik hastalarda ve 6 aydan küçük pereniyal alerjik rinitli pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik belirlenmemiştir.

12 aylık - 5 yaş arası pediyatrik hastalarda astım ve 6 aylık-5 yaş arası pediyatrik hastalarda alerjik rinit:

Hem astımı hem de alerjik riniti olan hastalar aksamları günde sadece bir paket 4 mg oral granül almalıdır.

### **Uygulama şekli**

ONCEAİR 4 mg oral granüller doğrudan ağızdan, soğuk veya oda sıcaklığındaki 1 çay kaşığı (5 ml) hazır mama veya anne sütü içerisinde çözdürülerek veya soğuk veya oda sıcaklığındaki bir kaşık dolusu yumuşak gıdalarla karıştırılarak uygulanabilir; stabilite çalışmalarına göre sadece elma püresi, havuç, pirinç veya dondurma kullanılmalıdır. Kullanıma hazır oluncaya kadar paket açılmamalıdır. Paket açıldıktan sonra tam doz (hazır mama, anne sütü veya besinlerle karıştırılarak veya karıştırılmadan) 15 dakika içinde uygulanmalıdır. Hazır mama, anne sütü veya gıdalarla karıştırıldıktan sonra ONCEAİR oral granüller sonraki kullanım için saklanmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır. ONCEAİR oral granüller uygulama için hazır mama veya anne sütü dışında herhangi bir sıvı içerisinde çözdürülmemelidir. Ancak uygulamadan sonra sıvılar verilebilir. ONCEAİR oral granüller öğün zamanlarından bağımsız olarak uygulanabilir.

Astım parametreleri üzerinde ONCEAİR'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar. ONCEAİR oral granül aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de ONCEAİR 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:**

ONCEAİR'in 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.

ONCEAİR'in 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 oldukça benzer olduğu varsayımıyla desteklenmektedir.



ONCEAİR 4 mg oral granüllerin 12-23 aylık astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği 172 pediyatrik hastada yapılan analiz ile gösterilmiştir. Bu hastalardan 124'u 6 haftalık çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada ONCEAİR ile tedavi edilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Bu yaş grubunda ONCEAİR'in etkililiği 6 yaş ve üzeri astımlı hastalarda benzer ortalama sistemik maruz kalımla (Eğri Altı Alan; EAA) gösterilen etkililiğe ve hastalık seyrinin, patofizyolojisinin ve ilacın etkisinin bu popülasyonlarda oldukça benzer olduğu varsayımına dayanarak genelleştirilmiştir. Etkililik, araştırma amaçlı bir değerlendirme olduğu bir güvenlilik çalışmasının etkililik verileriyle desteklenmiştir.

ONCEAİR 4 mg pediyatrik oral granüllerin pereniyal alerjik rinitli çok küçük yaşta (6 aylık) pediyatrik hastalardaki güvenliliği dış değerlendirme çalışmalarıyla desteklenmiştir. Bu çalışmalar; 6 ay ila 23 ay arasındaki astımlı pediyatrik hastalarda yapılan çalışma ve erişkin hastalar ile 6 aylık-23 aylık hastalar arasındaki sistemik maruz kalımı karşılaştıran farmakokinetik çalışmalardır.

Yaşı 12 ayın altındaki astımlı pediyatrik hastalarda ve yaşı 6 ayın altındaki pereniyal alerjik rinitli pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

#### **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 veya etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt yönünden farklar belirlememiştir. Ancak bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

#### **Diğer astım tedavileriyle birlikte ONCEAİR ile tedavi:**

*Inhale kortikosteroidler:* Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir ve hatta steroid tedavisi tamamen kesilebilir, tedaviye ONCEAİR ile devam edilebilir. Ancak hiçbir zaman steroidler aniden kesilerek ONCEAİR ile tedavi başlanmamalıdır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

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

##### *Genel*

Pediyatrik hastalara (12 ay-2 yaş) persistan astım tanısı, pediatri veya göğüs hastalıkları uzmanı tarafından koyulmalıdır.

ONCEAİR 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 ONCEAİR tedavisine devam edilebilir. Egzersiz ile indüklenen bronkospazm tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Egzersizden sonra astım alevlenmeleri yaşayan hastalar, kurtarıcı kısa etkili inhale beta-agonisti hazır bulundurmalıdır.



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

Aspirine duyarlı olduğu bilinen hastalar ONCEAİR kullanırken aspirin veya non-steroid antienflamatuvar ajanlardan kaçınmaya devam etmelidir. ONCEAİR 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.

#### *Nöröpsikiyatrik olaylar*

ONCEAİR kullanan yetişkin, adolesan ve pediyatrik hastalarda nöröpsikiyatrik 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 nöröpsikiyatrik olaylar yönünden dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, bu tür değişiklikler ile karşılaşmaları halinde doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Doktorlar bu tür durumların ortaya çıkması halinde ONCEAİR tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

#### *Eozinofilik durumlar*

Nadir durumlarda, ONCEAİR 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 noropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu altta yatan olaylar ile ONCEAİR arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır (bkz. bölüm 4.8.).

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

ONCEAİR 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 aşağıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (noretindron 1 mg/etinil estradiol 35 mikrogram) terfenadin, digoksin ve varfarin.

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda ONCEAİR 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. ONCEAİR dozunda ayarlama önerilmez. Fenobarbital veya rifampin gibi sitokrom P450'nin güçlü enzim indükleyicileri ONCEAİR ile birlikte uygulanırken uygun klinik takip yapılması önerilir.

Bu etkileşme 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. bölüm 5.3.).

Mutlak gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebelik döneminde farkına varılmadan montelukast kullanılmışsa mutlaka doktora bildirilmelidir.

Tüm dünyadaki pazarlama deneyiminde, gebelik döneminde ONCEAİR ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerde konjenital ekstremite defektleri nadiren bildirilmiştir. Bu olaylar ile ONCEAİR 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 ONCEAİR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ONCEAİR 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 (doğurganlık) göstergelerinde azalmalara yol açmıştır. 100 mg/kg (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 20 katıydı) oral dozda disilerde 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.

ONCEAİR'in 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 uyusukluk 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

4 mg çiğneme tabletleri 2-5 yaş arasındaki 851 pediyatrik hastada

4 mg granüller 6 aylık-2 yaş arası 175 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 6 aylık-2 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları

*Yaygın:* Hiperkinezi.

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

*Yaygın:* Astım.

Gastrointestinal bozukluklar

*Yaygın:* İshal.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

*Yaygın:* Ekzamatöz dermatit, döküntü.

Montelukastla tedavi edilen 2 yaş-5 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Gastrointestinal bozukluklar

*Yaygın:* Karın ağrısı.



Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

*Yaygın:* Susama.

Klinik çalışmalarındaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli tedavide erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 12 aya kadar güvenlilik profili değişmemiştir. Kümülatif olarak 2-5 yaş arasındaki 502 pediyatrik 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. 6 aylık ile 2 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda 3 aya kadar yapılan tedavide güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:** Üst solunum yolu enfeksiyonu

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

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:** Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğere 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 davranışı, davranış değişiklikleri

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

**Kardiyak hastalıkları:** Çarpıntı

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

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

**Hepatobiliyer 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.

ONCEAİR 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 ONCEAİR 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 güvenlilik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar ONCEAİR'in güvenlilik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, midriyazis, uyku hali, susama, bas 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 grup: 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 (CysLT1) 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 intranasal yolla uygulanmasının burun hava yolunda direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir. ONCEAİR intranasal test çalışmalarında incelenmemiştir. İntranazal test çalışmalarının klinik önemi bilinmemektedir.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### **Genel Özellikler:**

##### Emilim:

Montelukast oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 4-mg oral granül formülasyonu aç karnına erişkinlere uygulandığı zaman 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğerdir.

Oral granül formülasyonunun elma püresiyle birlikte uygulanması montelukastın farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden anlamlı bir etki yaratmamıştır. Sabah yüksek oranda yağ içeren öğünün alınması montelukast oral granüllerinin EAA'sını etkilememiş ancak öğün C<sub>max</sub>'ı %35 azaltmış ve T<sub>max</sub>'ı 2.3 ± 1.0 saatten 6.4 ± 2.9 saate uzatmıştır.

ONCEAİR'in astımlı hastalardaki güvenliliği 4 mg oral granül formülasyonunun akşamları gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda da gösterilmiştir.



#### 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 mikrozomlarının 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 mikrozomlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez (bkz. bölüm 4.5.). *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 "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. bölüm 4.5.).

#### 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.



### Irk:

Irka bağılı 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 gönüllülere göre biraz uzamıştır (ortalama yarı-ömür= 7.4 saat). Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. ONCEAIR'in daha ciddi karaciğer yetmezliği 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.

### Pediyatrik hastalar:

Farmakokinetik çalışmalar 4 mg oral granül formülasyonunun sistemik maruz kalımını 6-23 ay arası pediyatrik hastalarda incelemiştir.

6-11 aylık çocuklarda montelukastın sistemik maruz kalımı ve montelukastın plazma konsantrasyonlarındaki değişkenlik erişkinlerde gözlenenden daha yüksektir. Popülasyon analizlerine göre, ortalama EAA (4296 ng•saat/ml [aralık: 1200 - 7153]) erişkinlerdekenden (ortalama EAA 2689 ng•saat/ml [aralık: 1521 - 4595]) %60 daha yüksek ve ortalama Cmax (667 ng/ml [aralık: 201 - 1058]) erişkinlerdekenden (353 ng/ml [aralık: 180 - 548]) %89 daha yüksektir.

12-23 aylık çocuklarda sistemik maruz kalım daha az değişkendir ancak yine erişkinlerde gözlenenden daha yüksektir. Ortalama EAA (3574 ng•saat/ml [aralık: 2229 - 5408]) erişkinlerde gözlenenden %33 daha yüksek ve ortalama Cmax (562 ng/ml [aralık: 296 - 814]) erişkinlerdekenden %60 daha yüksektir. 6-23 aylık 26 çocukta yapılan bir tekli doz farmakokinetik çalışmasında montelukastın güvenliliği ve tolerabilitesi 2 yaş ve üzeri hastalardakiyle benzerdir. (bkz. bölüm 4.8.). 4 mg oral granül 12-23 aylık pediyatrik hastalarda astım tedavisi için veya 6-23 aylık pediyatrik hastalarda pereniyal alerjik rinit tedavisi için kullanılmalıdır. 4 mg oral granül formülasyonu 4 mg çiğneme tabletiyle biyoeşdeğer olduğundan, 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda 4-mg çiğneme tabletine alternatif formülasyon olarak kullanılabilir.

## **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 olum 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 ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Hidroksi Propil Selüloz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız

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

ONCEAİR, ambalaj malzemesi Poliester / Alüminyum / Polietilen olan 28 saşe içeren karton kutuda bulunur.

### **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**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak / Sarıyer / İSTANBUL

0212 366 84 00

0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

232/14



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

İlk ruhsat tarihi : 12.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

--