

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESPİRA PLUS 5 mg / 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Desloratadin 5 mg

Montelukast (10.40 mg Montelukast sodyuma eşdeğer) 10 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Sarımsı yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde ve antihistaminiklere dirençli kronik idiyopatik ürtikerin kombine tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Önerilen doz 15 yaş ve üzeri erişkinler için günde bir tablettir (5 mg desloratadin ve 10 mg montelukast).

Uyum için ayrı tabletler halinde desloratadin ve montelukast alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren ZESPİRA PLUS'a geçebilirler.

İntermittan alerjik rinit (semptomların haftada 4 günden daha az ya da 4 haftadan daha kısa süreyle var olması) hastanın öyküsü değerlendirilerek, bu öykü doğrultusunda ZESPİRA PLUS ile tedavi edilmelidir. Semptomlar geçtikten sonra tedaviye son verilebilir ve semptomlar yeniden ortaya çıktığında tedavi tekrar başlatılabilir.

Persistan alerjik rinitte (semptomların haftada 4 gün ya da daha fazla ve 4 haftadan daha uzun süreyle var olması), hastalara, alerjen temas dönemleri boyunca sürekli tedavi önerilebilir.

Alerjik rinit ve alerjik kökenli astım üzerinde ZESPİRA PLUS'ın terapötik etkisi bir gün içinde başlar. Hastalara, alerjik temasın yer aldığı dönemlerde de ZESPİRA PLUS almaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde ZESPİRA PLUS günde bir adet alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

**Uygulama şekli:**

ZESPİRA PLUS, ağız yoluyla alınır. ZESPİRA PLUS'ın bir miktar su ile alınması önerilir. ZESPİRA PLUS'ın aç veya tok karına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik verilere dayanarak desloratadin başlangıç dozu gün aşırı 5 mg tablet tavsiye edilmektedir.

Ciddi böbrek yetersizliği olgularında doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dakika)	Dozaj ve sıklığı
Hafif	50-79	Gün aşırı 5 mg desloratadin
Orta	30-49	Gün aşırı 5 mg desloratadin
Ciddi	< 30	Hekim tarafından doz ayarlanılarak dikkatle kullanılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9).

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle ZESPİRA PLUS'ın 15 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**

ZESPİRA PLUS bileşenlerinden desloratadinin geriyatrik popülasyonda etkililik ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle geriyatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

## **Diğer astım tedavileriyle birlikte ZESPİRA PLUS ile tedavi** ZESPİRA PLUS hastanın var olan tedavisine eklenebilir.

Birlikte uygulanan tedavilerde dozun azaltılması

Bronkodilatörlerle tedavi:

Tek bronkodilatör kullanımı ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan alerjik kökenli astım hastalarının tedavi rejimine ZESPİRA PLUS eklenebilir. Klinik yanıt alındığında (genellikle ilk dozdan sonra) hastanın bronkodilatör tedavisi tolere edildiği kadar azaltılabilir.

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroid ile tedavi edilen alerjik kökenli astım hastalarında ZESPİRA PLUS tedavisi ek klinik yarar sağlar. İnhale veya oral kortikosteroidler aniden kesilip yerine montelukast başlanmamalıdır. Eş zamanlı olarak montelukast verildiğinde oral kortikosteroidlerin kesilebileceğini gösteren hiçbir veri yoktur. Bazı hastalarda inhale kortikosteroidlerin yerine hemen ZESPİRA PLUS tedavisine başlanmamalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ZESPİRA PLUS içeriğindeki etkin maddeye ya da yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

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

*Genel*

15 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Şiddetli böbrek yetersizliği olgularında doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

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

Montelukast inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır. Eş zamanlı olarak montelukast verildiğinde oral kortikosteroidlerin kesilebileceğini gösteren hiçbir veri yoktur. Aspirine duyarlılığı olduğu bilinen hastalar, ZESPİRA PLUS kullanırken aspirin veya non-steroidal antiinflatuvar ajanların kullanımından kaçınmalıdır.

Bir klinik farmakoloji çalışmasında alkol ile birlikte alınan desloratadin tablet alkolün performans bozucu etkilerini potansiyalize etmemiştir.

Desloratadin, özellikle desloratadin tedavisi esnasında yeni nöbet geçirmeye daha yatkın olan genç hastalarda ve önceden nöbet geçirmiş veya ailesinde nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Desloratadin tedavisi esnasında hasta nöbet geçirmiş hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

ZESPİRA PLUS'ın içeriğindeki desloratadin çok ender de olsa bazı insanlarda uykululuk hali oluşturabilmektedir ve durum araç ve makine kullanma becerilerini bozabilmektedir.

#### *Eozinofili*

ZESPİRA PLUS alan hastalarda montelukast içeriğinden dolayı nadir olarak, montelukast tedavisi gören hastalarda olduğu gibi sistemik eozinofili ve bazen de sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen bir vaskülit türü olan Churg-Strauss Sendromu ile uyumlu klinik bulgular görülebilir. Bu durum, genellikle sistemik kortikosteroid dozunun azaltılması ile ilişkilidir. Hekimler hastalarda görülebilecek eozinofili, vaskülit döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşme, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropati açısından dikkatli olmalıdır. Montelukast kullanımı ile tanımlanan şartlar arasında nedensel bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte ZESPİRA PLUS alan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin azaltılması sırasında dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilir.

Desloratadin-montelukast kombinasyonu kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar raporlanmıştır. Pazarlama sonrası verilerde Desloratadin-montelukast kombinasyonu 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. ZESPİRA PLUS 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 ZESPİRA PLUS tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler.

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

##### *Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler*

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Yapılan çok dozlu etkileşim çalışmalarında ketokonazol, eritromisin, azitromisin, fluoksetin ve

simetidin, desloratadinin plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe sebep olmamıştır. Gıda ve greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Yapılmış bir klinik çalışmada desloratadinin alkol ile birlikte alındığında alkolün performans bozucu etkilerini artırmadığı gösterilmiştir. Fakat pazarlama sonrası dönemde alkol intoleransı ve intoksikasyon vakaları rapor edilmiştir. Bu yüzden alkol ile beraber kullanıldığında dikkatli olunması önerilir.

#### *Montelukast ile bağlantılı etkileşimler*

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Montelukast astımın profilaktik ve kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedaviler ile birlikte uygulanabilir. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozunun aşağıdaki ilaçların farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi saptanmamıştır: Teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil östradiyol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Fenobarbital ile birlikte kullanıldığında montelukast plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) yaklaşık % 40 oranında azalmıştır. Montelukast CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 ile metabolize olduğundan, özellikle çocuklarda fenitoin, fenobarbital, rifampisin gibi CYP 3A4, 2C8 ve 2C9'indükleyicisi ilaçlar ile beraber verildiğinde 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, daha az anlamlı ölçüde de 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (CYP 2C8 ve 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin montelukastın sistemik maruziyetini 4.4 kat artırdığını göstermiştir. Gemfibrozil veya diğer potent CYP 2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda rutin ayarlama yapılması gerekmez ama advers etkilerin artma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır.

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**

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

## **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

ZESPİRA PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZESPİRA PLUS, hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın bir göstergesi olmadığından gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Tedavi edilen kadınların emzirdikleri yenidoğanlarda/bebeklerde desloratadin tespit edilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın sütle atıldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3.). Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

ZESPİRA PLUS'ın anne sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, emziren kadınların ZESPİRA PLUS kullanmamaları ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir. ZESPİRA PLUS'ın, emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ZESPİRA PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

ZESPİRA PLUS'ın araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanırken tedavi sırasında sersemlik ve uyku hali görülebileceği akılda tutulmalıdır. Doktorların hastaları bu yönde uyarmaları gerekir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi ZESPİRA PLUS'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

#### Her bileşen hakkında ilave bilgi

##### *Desloratadin*

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu bir dizi endikasyonu kapsayan klinik araştırmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların % 3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür.

Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre: 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  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar.

Bilinmiyor: Anormal davranışlar, agresyon.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, psikomotor hiperaktivite, nöbetler.

#### **Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Taşikardi, palpasyonlar.

Bilinmiyor: QT uzaması.

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Abdominal ağrı, bulantı, kusma, dispepsi, ishal.

#### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, bilirubin artışı, hepatit.

Bilinmiyor: Sarılık.

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Bilinmiyor: Fotosensitivite.

### **Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok yaygın: Bitkinlik, baş ağrısı.

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi, anjiyoödem, dispne, kaşıntı, döküntü ve ürtiker).

Bilinmiyor: Asteni.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik hastalarda pazarlama sonrası verilerden elde edilen diğer sıklığı bilinmeyen istenmeyen yan etkilerin QT uzaması, aritmi, bradikardi, anormal davranışlar ve agresyonu içerdiği bildirilmiştir.

#### *Montelukast*

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 değişiklik 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)

#### *Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar*

### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Seyrek: Artmış kanama eğilimi.

### **İmmün sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi dahil).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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



Seyrek: Dikkat eksikliği, unutkanlık  
Çok seyrek: Halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi).

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk  
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, uyuşukluk, parestezi/hipoestezi, nöbet.

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Palpitasyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu  
Yaygın olmayan: Epistaksis.  
Çok seyrek: Churg-Strauss Sendromu, Pulmoner eozinofili

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Karın ağrısı, diş ağrısı, gastroenterit, diyare, bulantı, kusma.  
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: İsilik  
Yaygın olmayan: Morarma, ürtiker, kaşıntı.  
Seyrek: Anjioödem.  
Çok seyrek: Eritema nodosum, eritema multiforme.

### **Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Zayıflık  
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji (kas krampları dahil).

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Ateş, nezle benzeri semptomlar, travma

*Mevsimsel alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar*

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

*Pereniyal alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar*

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Sinüzit, üst solunum yolları enfeksiyonu, sinüs baş ağrısı, öksürük

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Epistaksis, pireksi.

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, keyifsizlik, ödem.

## **Araştırmalar**

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyimi: Pazarlama sonrası kullanıma bağlı olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, deri döküntüsü, kasıntı, ürtiker ve çok ender olarak hepatik eozinofilik infiltrasyon), rüya anormallikleri ve halüsinasyonlar, davranış değişiklikleri, uyuklama, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, agresif davranışları içeren ajitasyon, huzursuzluk ve tremor), depresyon, uykusuzluk, parestezi/hipoestezi ve çok ender nöbet; artralji, kas krampları dahil miyalji; kanama eğiliminde artış, çürüme; palpitasyon; ödem; bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve çok nadir olarak pankreatit.

Çok nadir olarak kolestatik hepatit, hepatoselüler karaciğer hasarı ve karışık tip karaciğer hasarı montelukast kullanımı ile raporlanmıştır.

Bu etkilerin çoğu başka ilaçların kullanımı, alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığında ya da diğer hepatitler gibi diğer faktörlerle kombinasyon halinde söz konusu olabilir.

Montelukastla tedavi gören astım hastalarında çok nadir olarak, bazen Churg-Strauss sendromu ile tutarlı vaskülit klinik özellikler gösteren, sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen sistemik eozinofili görülebilir.

## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

ZESPİRA PLUS ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

### *Desloratadin*

Desloratadin ile doz aşımının belirtileri uyuklama, kalp atım hızı ve QT aralığında artış, halüsinasyonlar ve uyuşukluk olmuştur. Aşırı doz vakalarında, absorbe edilmemiş etken maddeyi

uzaklaştıracak standart önlemler alınmalı ve semptomatik ve destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Erişkinler ve adolesanlarda 45 mg'a kadar (klinik dozun 9 katı) desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, ciddi herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Desloratadin hemodiyaliz ile elimine edilmemektedir; periton diyalizi ile elimine olup olmadığı bilinmemektedir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pazarlama sonrası kullanımda doz aşımı ile ilişkili yan etki profilinin terapötik dozlarda görülenlerle benzerdir fakat şiddeti daha fazla olabilir.

#### *Montelukast*

Montelukast ile doz aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda Montelukast ve kısa süreli tedavilerde (yaklaşık 1 hafta süreyle) günde 900 mg'a kadar verilen Montelukast klinik açıdan istenmeyen bir etki görülmezsizin uygulanmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde ve klinik çalışmalarda günde 150 mg'a kadar dozlarda montelukast ile çocuklarda akut doz aşımı bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları yaşça büyük pediyatrik hastalar ile erişkinlerde güvenilirlik profilini içermektedir. Bildirilen vakaların çoğunda istenmeyen etki yer almamaktadır. En sık gözlenen istenmeyen etkiler; susuzluk hissi, uyku hali, midriyazis, hiperkinezi, karın ağrısı, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivite olmuştur.

Montelukastın peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz yoluyla diyaliz edilip edilmediği bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antihistaminikler-H<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ve lökotrien reseptör antagonist kombinasyonu  
ATC kodu: R06 AK

#### *Desloratadin*

Desloratadin selektif periferik histamin H<sub>1</sub> reseptör antagonist aktivite gösteren, sedasyon yapmayan, uzun etkili bir histamin reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine geçişinin olmaması nedeniyle, periferik histamin H<sub>1</sub>-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin, yapılan in vitro çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. İnsan mast hücreleri ve bazofillerden IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımının inhibisyonu

ve endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun inhibisyonu bu etkiler arasındadır. Bu gözlemlerin taşıdığı klinik önem, henüz doğrulanmayı beklemektedir.

Desloratadin oral liyofilizat, yürütülen iki ayrı tek dozlu araştırmada iyi tolere edilmiş ve bu durum klinik laboratuvar bulguları, fizik muayeneler, vital bulgular ve EKG interval verileriyle belgelendirilmiştir. Ayrıca, desloratadin çok dozlu bir araştırmada iyi tolere edilmiştir.

#### *Klinik etkinlik*

On dört gün süreyle, günde 20 mg'a kadar desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, istatistik ya da klinik açıdan önemli hiçbir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. On gün süreyle, günde 45 mg (klinik dozun dokuz katı) desloratadin verilen bir klinik farmakoloji araştırmasında, QTc intervalinde uzama görülmemiştir.

Çok dozlu ketokonazol ve eritromisin etkileşim çalışmalarında, desloratadin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Önerilen günlük 5 mg dozda yürütülen klinik araştırmalarda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır.

Klinik araştırmalarda günde tek doz 7.5 mg verilen Desloratadin psikomotor performansı etkilememiştir.

Erişkinlerde yürütülen bir tek doz çalışmasında 5mg desloratadin, sübjektif uykululuk halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, standart uçuş performansı ölçümlerini etkilememiştir.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün indüklediği performans bozukluğunu ya da uyku halini artırmamıştır. Tek başına ya da alkol ile birlikte verildiğinde, desloratadin ve plasebo grupları arasında psikomotor test sonuçlarında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Alerjik rinitli hastalarda Desloratadin hapşırık, burunda akıntı ve kaşınma, aynı zamanda gözlerde kaşınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaşınma gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Desloratadin tablet semptomları 24 saat suresince etkili bir şekilde kontrol altına almıştır. Etkinlik, 12-17 yaş arasındaki hastalarda net bir şekilde ortaya konulmamıştır.

Desloratadinin mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkinliği, inkonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlar ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, pratikteki problemler ve semptomlar tarafından kısıtlanan günlük aktivitelerde görülmüştür.

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda yürütülen altı hafta süreli, plasebo kontrollü iki araştırmada Desloratadin, tedavinin birinci gününden itibaren, kaşıntının hafiflemesinde ve

derideki kabartı ve kızarıklıkların büyüklük ve sayısının azalmasında etkili olmuştur. Her çalışmada etkiler, 24 saatlik dozlama aralığı süresince değişmeden devam etmiştir. Kronik idiopatik ürtikerde yürütülen diğer antihistaminik araştırmalarında olduğu gibi, antihistaminiklere yanıtız olarak tanımlanan ve azınlıkta olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Kaşıntıda % 50'nin üzerinde iyileşme desloratadin ile tedavi edilen hastaların % 55'inde ortaya çıkarken, plasebo ile tedavi edilenlerde bu oran % 19 olmuştur. Desloratadin ile tedavi aynı zamanda, bu değişkenlerin değerlendirilmesinde kullanılan dört puanlık bir skala ile ölçüldüğü şekilde, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde anlamlı ölçüde azalma sağlamıştır.

### *Montelukast*

Sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT<sub>1</sub>) reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği, ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. 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 intranasal yoldan uygulanması sonucu nazal solunum yolunun direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir.

Montelukast astıma bağlı inflamasyon parametrelerini anlamlı olarak iyileştiren güçlü ve oral yoldan etkili bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT<sub>1</sub> reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya  $\beta$ -adrenerjik reseptör gibi farmakolojik bakımdan önemli diğer havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistik aktivite göstermeksizin CysLT<sub>1</sub> reseptöründe LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

### *Desloratadin / Montelukast*

Persistant alerjik rinitli hastalar desloratadin, montelukastla tek ya da kombine olarak 6 haftalık tedaviye alınmıştır. 20 hasta 10 mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün desloratadin yada plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Hastalara, semptom skorum, deri prick testi, spirometri testi, rinometri testi ve nazal lavaj yapılmıştır. Eozinofil katyonik protein seviyeleri nazal lavajla tespit edilmiştir. Ortalama SD total temel nazal semptom skoru tedaviden önce 7.7 +/- 0.55 iken desloratadinle 3.74 +/- 0.54, montelukastla 3.6 +/- 0.48 ve desloratadin/montelukast ile kombine kullanımda 3.04 +/- 0.4 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüş en iyi montelukastın desloratadin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

Persistent alerjik rinitli 20 hastada 2 koldan 32 hafta randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. 20 hasta 10 mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün desloratadin yada plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlere ayrılmıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerinde (SEM) plasebo alan hastalarda skor 2.16, desloratadin alan hastalarda skor 1.79, montelukast alan hastalarda skor 1.48 ve desloratadin/montelukast alan hastalarda skor 1.59 ölçülmüştür. Montelukastın desloratadin ile kombine olarak verilmesi monoterapilere kıyasla persistent alerjik rinitli hastalarda daha iyi etkiler sağlamıştır.

Mevsimsel alerjik riniti ve hafif intermittan astımı olan 30 hastada randomize, çift-kör, paralel gruplu çalışma yapılmıştır. Hastalara 2 hafta montelukast/desloratadin verilmiştir. Tedaviden önce ve sonra hastalara spirometri, nazal kazıma ve lavaj yapılmıştır. Hastaların nazal semptomları, eozinofil/nötrofil sayıları, IL5 ve IL8 seviyeleri ölçülmüştür. Montelukast/desloratadin ile kombine kullanım nazal semptomları ( $p<0.001$ ), eozinofilleri ve nötrofilleri ( $p<0.001$ ), IL5 seviyesini ( $p<0.01$ ), IL8 seviyesini ( $p<0.05$ ) anlamlı şekilde azaltmıştır.

Hafiften orta dereceye atopik astımı olan 10 hasta randomize, 4-kol çapraz geçişli plasebo kontrollü bir çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalara plasebo, 5mg desloratadin, 10mg montelukast ve 5 mg desloratadin / 10 mg montelukast alerjen maruziyetinden 26 saat ve 2 saat önce en az 7 gün boyunca verilmiştir. Geometrik alerjen PC20 ortalaması desloratadin/montelukast, desloratadin, montelukast ve plasebo için sırasıyla 697 u/mL, 338 U/mL, 123 U/mL ve 104 U/mL bulunmuştur. Plaseboya kıyasla kombine tedavi alerjen PC20 seviyesini anlamlı derecede artırmıştır. Montelukast alerjen PC20 seviyesini tek başına 4.8 kat artırırken desloratadin ile kombine tedavi 8.9 kat artırmıştır.

Atopik astımlı 10 hastada alerjen inhalasyonuna maruziyetten 2 saat önce verilen 5 mg desloratadin / 10mg montelukast kombinasyonu ile bunların tek tek uygulanmasını kıyaslayan çok merkezli randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. Metakolin uyarımı alerjen maruziyetinden 24 saat önce ve sonra gerçekleştirilmiştir. Ekshale nitrik oksit değerleri ve sputumdaki enflamatuvar hücre sayılarına bakılmıştır. Desloratadine ve montelukasta kıyasla ilaçların kombine kullanımları astmatik yanıtı daha iyi inhibe etmiştir. Montelukast ekshale NO seviyesini alerjenden 24 saat sonra azaltmıştır. Alerjen etkili sputumdaki eozinofil sayısı desloratadin ve kombine tedavi ile 7 saatte baskılanırken, montelukast ve kombine tedavi ile 24 saatte baskılanmıştır. Tek doz desloratadin ve montelukastın alerjen maruziyetinden 2 saat önce kombine verilmesinin klinik olarak astmatik yanıtı ve eozinofil toplanmasını monoterapilere kıyasla daha iyi ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Astımın değerlendirilmesinde solunum yolu aşırı duyarlılık stimülasyonu önemli mediyatör histamin ve sistein lökotrienleri yanında yaralı bir non-invaziv inflamatuvar yerine konmuş

markerdir. Hafiften orta dereceye kadar persistant astımı olan 15 hasta randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışmaya alınmıştır. Hastalara 10 mg montelukast / 5mg desloratadin kombinasyonu, 10 mg montelukast ve plasebo, adenozin monofosfat (AMP) ve mannitol maruziyetinden 10-14 saat önce verilmiştir. Mannitol eşik değer dozu, adenozin monofosfat eşik değer konsantrasyonu ve iyileşme zamanı maruziyetten sonra akciğer fonksiyonları ile ölçülmüştür. Plaseboya kıyasla, montelukast/desloratadin AMP eşik değer konsantrasyonu ve mannitol eşik değer dozunda sırasıyla 3.2 ve 2.4 kat iyileşme sağlamıştır. Montelukast ise plasebodan farklı değildir. Hem montelukast/desloratadin ve montelukast monoterapisi plaseboyla kıyaslandığında her iki maruziyetten sonra iyileşme zamanında AMP için sırasıyla montelukast/desloratadin için 27 dakika, montelukastta 29 dakika azalma; mannitol için sırasıyla 27 dakika ve 26 dakikalık azalma olmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerli 36 hastada dermographometre kullanılarak randomize olarak 2 hafta günde bir kere 1. kol oral 5 mg desloratadin / plasebo, 2. kol oral 5 mg desloratadin / 10 mg montelukast, 3.kol oral plasebo almıştır. 70 s basınçtan sonra plasebo grubuna kıyasla desloratadin+montelukast kombine kullanımında papül diyametrelerinde anlamlı azalmalar olmuştur. Kortikosteroid tedavisinden kaçmak isteyen hastalarda kombine olarak desloratadin/montelukast kullanılması basınca bağlı ürtikerde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kronik ürtikeri olan 81 hastada randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bir hafta süren tek-kör plasebo kontrollü çalışmayı altı haftalık çift-kör aktif tedavi periyotları takip etmiştir. Hastalar 5 mg desloratadin/plasebo, 5 mg desloratadin / 10 mg montelukast, oral plasebo almıştır. Desloratadin/montelukast ile birlikte kullanımda kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesi ölçeğinde anlamlı etkiler elde edilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

ZESPİRA PLUS, oral olarak verildikten sonra, desloratadin ve montelukast doruk plazma konsantrasyonlarına 3 saat sonra ulaşmaktadırlar. ZESPİRA PLUS'ın emilim hızı ve miktarı tek tablet olarak verilen desloratadin ve montelukastın biyoyararlanımına eşdeğerdir.

### *Desloratadin*

#### Emilim:

Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyona yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır. Desloratadinin terminal faz yarılanma ömrü yaklaşık 27 saattir. Desloratadinin birikim derecesi, yarılanma ömrü (yaklaşık 27 saat) ve günde tek doz uygulama sıklığı ile uyumludur. Desloratadinin biyoyararlanımı 5 ile 20 mg aralığında doz ile orantılıdır.

Yiyecekler Desloratadin oral liyofilizatın EAA ve Cmaks değerlerini etkilemez; ancak yiyecekler desloratadinin Tmaks değerini 2.5'ten 4 saate, 3-OH-desloratadinin Tmaks değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Aynı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyolarlanımı üzerinde etkisi yoktur.

#### Dağılım:

Desloratadin plazma proteinlerine orta derecede (% 83 - % 87 ) bağlanır. 14 gün süreyle günde tek doz (5 mg ile 20 mg) desloratadin uygulamasını takiben, klinik olarak önem taşıyan herhangi bir ilaç birikim belirtisi bulunmamıştır.

#### Biyotransformasyon:

Desloratadin, metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'u *in-vivo* ortamda inhibe etmez ve *in-vitro* çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini ayrıca P-glikoprotein substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı erişkin olgularda tablet formülasyonu ile yürütülen bir çok-dozlu farmakokinetik çalışmada, dört olgunun desloratadini yavaş metabolize ettiği bulunmuştur. Bu olgularda 7. saat civarındaki Cmaks konsantrasyonu yaklaşık 3 kat daha yüksektir ve terminal fazdaki yarılanma ömrü 89 saat civarındadır.

Bir farmakolojik ve klinik araştırmalar serisinde, olguların % 6'sında desloratadinin plazma konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Bu yavaş metabolize edici fenotipin prevalansı erişkin (% 6) ve 2-11 yaş arası pediyatrik (% 6) olgularda karşılaştırılabilir nitelikte, ve siyahlarda (erişkinler % 18, pediyatrik olgular % 16) beyazlara (erişkinler % 2, pediyatrik olgular % 3) kıyasla daha yüksektir; ancak bu olgulardaki güvenilirlik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

#### Eliminasyon:

Desloratadin, ortalama eliminasyon yarı-ömrü 27 saat olarak hesaplanmıştır.

5-20 mg arasında değişen tek oral dozları izleyen Cmax ve EAA değerleri, dozla orantılı olarak artmıştır. 14 günlük kullanım sonrası birikim derecesi, eliminasyon yarı-ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması, 14C-desloratadin dozunun yaklaşık % 87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak dışıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin Tmax ve eliminasyon yarı-ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir.



### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Desloratadin önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Herhangi bir birikim olmaz.

### *Montelukast*

#### Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. Erişkinlere aç karnına 10 mg'lık film kaplı tablet verildiğinde ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (Cmaks) 3 saatte (Tmaks) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım % 64'tür. Oral biyoyararlanım ve Cmaks standart yemekten etkilenmemektedir. 5mg çiğneme tabletini aç karnına alan erişkinlerde ortalama Cmaks değerine 2-5 saatte ulaşılır. Oral biyoyararlanım montelukast aç karnına alındığında % 73 iken, tok karnına alındığında % 63'e düşer.

#### Dağılım:

Montelukast plazma proteinlerine % 99'dan fazla bağlanır. Montelukast kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litredir. Ek olarak dozdan 24 saat sonra diğer tüm dokularda radyoaktif işaretli madde konsantrasyonları çok az miktarda bulunmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Montelukast kapsamlı bir şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin kararlı durum plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar, sitokrom P450 3A4 ve 2C9'un montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, eritromisin) ve 2C9 inhibitörlerinin (örneğin; flukonazol) montelukast farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmamıştır. İn vitro çalışmalarda terapötik plazma konsantrasyonlarındaki montelukast sitokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6'yı inhibe etmemiştir.

#### Eliminasyon:

Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dakika'dır. Radyoaktif işaretli montelukastın oral dozunu takiben radyoaktivitenin % 86'sı 5 günlük fekal birikimde % 0.2'den azı idrarda elde edilmiştir. Montelukastın oral biyoyararlanım hesapları da buna eklendiğinde montelukast ve metabolitlerinin hemen hemen tümüyle safrayla atıldığı ortaya çıkmaktadır.

### 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**

### Özel hasta grupları:

Yaşlılarda veya hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9). Montelukast ve metabolitleri idrardan atılmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda özel doz ayarlaması önerilmemektedir.

Montelukastın yüksek dozlarının kullanımı ile (tavsiye edilen yetişkin dozunun 20-60 katı) plazma teofilin konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir. Bu etki günlük 10 mg'lık tavsiye edilen dozda görülmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### *Desloratadin*

Desloratadin, loratadinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen klinik-öncesi çalışmalarda, desloratadin temasıyla kıyaslanabilir düzeylerdeki desloratadin ve loratadinin toksisite profilleri arasında kalitatif ya da kantitatif farklılıklar bulunmadığı ortaya konulmuştur. Desloratadin ile elde edilen klinik-dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesine yönelik konvansiyonel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Ağızda dağılan tablet ile yürütülen klinik öncesi ve klinik irritasyon çalışmalarının toplu analizinde, bu formülasyonun klinik kullanımda lokal irritasyon riski taşımadığı saptanmıştır. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen çalışmalarda karsinojenik potansiyelin bulunmadığı gösterilmiştir.

#### *Montelukast*

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, ALT'da, glukozda, fosforda ve trigliseridlerde minör serum biyokimyasal değişimleri gözlenmiştir. Hayvanlarda toksisitenin belirtisi tükürük atılımında artış, gastrointestinal semptomlar ve iyon dengesizliğidir. Bu klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 17 katından daha büyük dozlarında görülür. Maymunlarda, 15mg/kg/gün dozlarında yan etkiler meydana gelmiştir (klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 232 katından daha fazla). Hayvan çalışmalarında, montelukast fertilitiyi etkilemez. Tavşanlar ile yapılan çalışmalarda, tamamlanmamış osifikasyonun daha büyük insidansının klinik dozda görülen sistemik maruz kalmadan 24 kat daha fazla olduğu görülür. Farelerde anormallikler 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  
Hidroksipropil selüloz  
Kalsiyum hidrojen fosfat anhidrus  
Nişasta 1500  
Sodyum nişasta glikolat  
Kolloidal anhidrus silika  
Kroskarmeloz sodyum  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropil metil selüloz  
Titanyum dioksit  
Sarı demiroksit  
Kırmızı demiroksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **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 niteliği ve içeriği**

Kutuda, 30 ve 90 film kaplı tablet içeren Al-Al folyo blister ambalajlarda ve kullanma talimatı ile 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.  
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Faks: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2018/102

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

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**