KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXDUO 2.5/4 mg çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür	2.5 mg
Montelukast sodyum	4.157 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Aspartam	1.8 mg
Mannitol DC	105.54 mg
Sodyum hidrojen karbonat	9.30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti.

Pembe ve beyaz çift katmanlı oval, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

15 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkinler: Günde bir kez iki adet FİXDUO 2,5/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

2-14 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet FİXDUO 2,5/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

Uyum için ayrı tabletler halinde levosetirizin ve montelukast alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren FİXDUO'ya geçebilirler.

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

Uygulama şekli:

FİXDUO, ağız yoluyla çiğnenerek alınır.

FİXDUO aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Levosetirizin için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralıkları, böbrek fonksiyonlarına göre ve aşağıdaki tablodan yararlanarak ayarlanmalıdır. Bu dozaj tablosundan yararlanmak için, hastanın ml/dakika cinsinden kreatinin klerensi (Clcr) değerine ihtiyaç vardır. Clcr (ml/dakika), aşağıdaki formülden yararlanılarak elde edilen serum kreatinin (mg/dl) değerleriyle hesaplanabilmektedir:

$$\text{Clcr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85\ [\text{bayanlar için}])$$

Böbrek Fonksiyonları Bozuk olan Hastalar İçin Doz Ayarlaması

Grup	**Kreatinin klerensi (ml/dakika)**	**Dozaj ve sıklığı**
Normal	≥ 80	Günde 5 mg levosetirizin
Hafif	50-79	Günde 5 mg levosetirizin
Orta	30-49	Her 2 günde 5 mg levosetirizin
Ciddi	< 30	Her 3 günde 5 mg levosetirizin
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendikedir

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak uyarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği bir arada olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

FİXDUO'nun 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Yaşlılarda genel olarak böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonlarında azalma sıklığının daha yüksek olması ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavileri nedeniyle doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- FİXDUO, levosetirizine, montelukasta veya tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine ya da piperazin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında) olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

FİXDUO alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir.

Montelukast, status asthmaticus dahil akut astım nöbetlerinde bronkospazmın geriye döndürülmesinde kullanılamaz. Bu nedenle hastaların akut astım nöbetlerinin tedavisi için yanlarında uygun bir ilaç bulundurmaları sağlanmalıdır. Astımın akut şiddetlendiği hastalarda FİXDUO kullanılabilir. Ancak egzersiz sonrası akut atak oluştuğunda, kısa etkili inhale beta-agonisti kullanılmalıdır.

Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisi aniden kesilip yerine hemen FİXDUO ile tedaviye başlanmamalıdır. Beraberinde FİXDUO alındığında, oral kortikosteroidin dozunun azaltılacağını gösterir veri bulunmamaktadır. Birlikte kullanımında inhale kortikosteroid dozu tıbbi gözetim altında kademeli olarak azaltılabilir.

Hastaların FİXDUO 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, FİXDUO alırken, aspirin veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAI) kullanımından kaçınmalıdırlar. 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 bronkokonstriktör yanıtı kestiği gösterilmemiştir.

Hasta ve yakınları, hastanın reçete edildiği şekilde, ister asemptomatik ister alevlenme dönemlerinde de olsa, her gün düzenli olarak FİXDUO'yu kullanması ve astımları iyi kontrol altına alınamayan hastalar için doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

FİXDUO kullanan hastalarda, doktor kontrolü dışında FİXDUO'nun dozu azaltılmamalı ya da sürekli kullanılan antiastmatik ilaçların kullanımı sonlandırılmamalıdır.

Eozinofilik şartlar

Nadir vakalarda, montelukast dahil astıma karsı 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. FİXDUO alan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin dozu azaltılırken dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilmektedir.

FİXDUO kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar raporlanmıştır. Pazarlama sonrası verilerde FİXDUO 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. FİXDUO 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 FİXDUO tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler.

Aspartam uyarısı

Bu tibbi ürün fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Mannitol uyarısı

Yardımcı madde olarak 105,54 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile bağlantılı etkileşimler

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicilerle yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin olmadığı gösterilmiştir (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile). Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir.

FİXDUO gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.
Rasemat setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer Santral Sinir Sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.
Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (- %11).

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler
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 estradiol/noretindron 35/1), 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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

Gebe kadınlara verirken dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

FİXDUO gebelikte sadece gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin insan sütüne geçmektedir.

Montelukastın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar montelukastın anne sütü ile atıldığını göstermektedir.

Emziren kadınlarda FİXDUO reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Levosetirizin ile ilgili hayvanlarda yapılan çalışmalar fertiliteye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Montelukast 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 fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar, levosetirizinin önerilen dozlarda zihinsel uyanıklığı, araç kullanma reaktivitesini veya yeteneğini azaltmadığını ortaya koymuştur. Bununla beraber levosetirizin tedavisi altında iken bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Montelukastın araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir olumsuz etkisi beklenmemektedir. Ancak çok nadir vakalarda uyuşukluk bildirilmiştir.

Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi FİXDUO'nun içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Her bileşen hakkında ilave bilgi

Levosetirizin

Levosetirizin ile yapılmış 935 hastanın dahil olduğu klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler şunlardır:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Somnolans, baş ağrısı.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı.

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıkları

Yaygın: Halsizlik.

Yaygın olmayan: Asteni.

Klinik çalışmalarda bildirilen ve yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ilaveten, ilacın pazara sunulmasını takiben aşağıda listelenen advers etki vakaları çok seyrek bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Agresyon, ajitasyon.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Konvülsiyon

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu.

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne.

Gastro-intestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit.

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker.

Kas- iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas ağrısı (miyalji).

Araştırmalar

Çok seyrek: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik.

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100) seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

- Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, diş ağrısı, gastroenterit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: İsilik.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Zayıflık.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş, nezle benzeri semptomlar, travma.

- Astımlı 6–14 yaş arası pediyatrik hastalar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İnfluenza, viral enfeksiyon.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Otit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit, larenjit, sinüzit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş.

- Astımlı 2–5 yaş arası pediyatrik hastalar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İnfluenza, varisella.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit.

Kulak ve içkulak hastalıkları

Yaygın: Otit, kulak ağrısı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Rinore, sinüzit, öksürük, pnömoni.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, gastroenterit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: İsilik, egzema, deri döküntüsü.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş.

- Mevsimsel alerjik rinitli yetiskinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

- Mevsimsel alerjik rinitli 2–14 yaş arası pediyatrik hastalar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı.

Kulak ve içkulak hastalıkları

Yaygın: Otitis media.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit, 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.

Araştırmalar

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanıma bağlı olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker ve çok ender olarak hepatik eozinofilik infiltrasyon), rüya anormallikleri ve halüsinasyonlar, davranış değişiklikleri, uyuklama, psikomotor hiperaktivite (iritabilite, 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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FİXDUO ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Levosetirizin

Doz aşımının belirtileri erişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bilinen belirli bir antidotu yoktur. Doz aşımı meydana geldiğinde, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. Alınmasının üzerinden kısa bir süre geçmişse mide lavajı düşünülmelidir. Levosetirizin, hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

Montelukast

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 asımları bildirilmiştir. Bu bildirimler arasında çocuk ve yetişkinlerde günde 1000 mg'a kadar dozlarda montelukastın uygulanımı ile akut doz aşımları da yer almaktadır. Yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda gözlenen klinik ve laboratuar 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: Piperazin türevleri ve lökotrien reseptör antagonistleri kombinasyonu
ATC Kodu: R06AK

Levosetirizin

Setirizinin (R) enantiyomeri olan levosetirizin, piperazin türevi, güçlü ve selektif bir periferik H_1-reseptör antagonistidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarım dozdaki levosetirizinin, hem ciltte hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. 5 mg levosetirizin, histamin kaynaklı kabarıklık ve kızarıklıklarda 10 mg setirizine benzer inhibisyon göstermektedir. Levosetirizinin eozinofillerin cilt ve akciğer hücrelerine transmigrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Levosetirizinin vasküler hücre adezyon molekülü-1 (Vascular cell adhesion molecule-1/VCAM-1) salınımını inhibe ettiği, damar geçirgenliğini düzenlediği ve eozinofil migrasyonununu azalttığı gösterilmiştir. EKG çalışmalarında, levosetirizinin QT intervali üzerinde etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.

Montelukast

Montelukast, sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörünü yüksek afiniteyle selektif olarak inhibe eden, oral yoldan etkili bir lökotrien reseptör antagonistidir.

Sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4) araşidonik asit metabolizma ürünleridir ve mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuar eikozanoidlerdir. Bu eikozonoidler CysLT reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT1) 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.

Montelukast, astıma bağlı enflamasyon parametrelerini anlamlı derecede iyileştiren, güçlü oral yoldan etkin bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT1 reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β-adrenejik reseptör gibi diğer farmakolojik açıdan önemli havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast herhangi bir agonist aktivite göstermeksizin CysLT1 reseptöründe LTC4, LTD4, LTE4'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

Levosetirizin / Montelukast

Persistan alerjik riniti olan 20 hasta ile yapılan 32 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, hastalara montelukast 10 mg/gün ve/veya levosetirizin 5 mg/gün veya plasebo verilmiştir. Uyku problemlerinin yanı sıra, yaşam kaliteleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin son gününde Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavi öncesi ortalama yaşam kalitesi skoru 2.58 (0.49) iken, plasebo tedavisi sonrasında 1.78 (0.46), levosetirizin tedavisi sonrasında 1.38 (0.42), montelukast tedavisi sonrasında 1.36 (0.37) ve montelukast ile birlikte levosetirizin tedavisi sonrası ise 1.26 (0.39) gözlenmiştir. Persistan alerjik rinit tedavisinde, monoterapi ile karşılaştırıldığında, kombine tedavi daha etkin gözlenmiştir.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, persistan alerjik riniti olan hastalara levostirizin (5 mg/gün), montelukast (10 mg/gün), plasebo veya levosetirizin ve montelukast kombinasyonu verilmiştir. Tedavi süreci 2 haftalık arınma periyoduna ayrılmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavinin son gününde semptom skorlama, deri prick testleri, spirometri, rinometri ve nazal lavaj uygulanmıştır. Eozinofil katyonik protein seviyeleri nazal lavaj ortalamaları ile değerlendirilmiştir. Ortalama SD total başlangıç nazal semptom skoru tedaviden önce 7.95+/-0.68 iken levosetirizinle 3.02+/-0.64, montelukastla 3.44+/-0.55 ve montelukast/levosetirizin kombine kullanımında 2.14+/-0.39 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüş en iyi montelukastın levosetirizin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

FİXDUO, oral olarak verildikten sonra, levosetirizin ve montelukast doruk plazma konsantrasyonlarına 3 saat sonra ulaşmaktadırlar. FİXDUO'nun emilim hızı ve miktarı tek tablet olarak verilen levosetirizin ve montelukastın biyoyararlanımına eşdeğerdir.

Levosetirizin

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilir. Tepe plazma konsantrasyonuna doz alımından 0.9 saat sonra ulaşır. Kararlı duruma 2 saat sonra ulaşır. Besinler levosetirizinin emilimini etkilemez.

Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin-engelini aşmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Rat ve köpeklerde, en yüksek doku konsantrasyonu karaciğer ve böbreklerde, en düşük olanı ise santral sinir sistemi kompartımanında saptanmıştır.

Levosetirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizin biyotransformasyon oranı dozun %14'ünden azdır ve bu nedenle genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan

farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yolaklar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yolaklarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin yokluğundan dolayı, levosetirizin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü 7.9 ± 1.9 saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0.63 ml/dk/kg'dır. levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85.4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12.9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levosetirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Emilim ve atılım süreci esnasında hiç bir kiral ters çevirme ortaya çıkmamaktadır.

Montelukast

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'dür. Oral biyoyararlanım ya da C_{maks}, standart sabah kahvaltısından etkilenmez.

5 mg çiğneme tableti için açlık kosullarında uygulamayı takiben Cmaks'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, yetiskinlere açlık kosulunda 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 Cmaks 10 mg Film Tablet alan yetiskinlere 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 ila 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 çalısmalar sitokrom P450 3A4, 2A6 ve 2C9 enzimlerinin montelukast metabolizmasında yer aldığını göstermiştir.

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:

Plazma eliminasyon yarı ömrü ise 2.7–5.5 saattir. 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.

Orta veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda levosetirizin dozu ve uygulama sıklığı azaltılmalıdır.

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.

Levosetirizin esas olarak değişmeden böbrekler tarafından atıldığı için tek başına karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda levosetirizin klerensinin anlamlı derecede azalması muhtemel değildir.

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.

Levosetirizin dozu yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun durumuna göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik hastalar:

Levosetirizinin yarı ömrü, yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha kısadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Levosetirizin

Levosetirizin için preklinik veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksikolojisi ile ilgili geleneksel çalışmaların temelinde insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya çıkartmamıştır.

Montelukast

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 karsı 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 tanımlanmamıstır: 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 yaklasık 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 fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol DC (E 421)

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Hidroksi propil selüloz (HPC LH-11)

Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)

Aspartam (E 951)

Çilek aroması

Krem karamel aroması

Magnezyum stearat

Sodyum hidrojen karbonat

Kırmızı demir oksit (E 172)

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 saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 adet çiğneme tableti içeren, Al/Al blister ve karton kutu ambalaj

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 482 24 78

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

249/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ