

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONDES 5/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Desloratadin 5 mg

Montelukast 10 mg (10,40 mg Montelukast sodyuma eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (87,40 mg) (inek sütü kaynaklıdır.)

Kroskarmelloz sodyum (6,20 mg)

FD&C yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum L (0,07 mg)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, oblong, bikonveks, çentiksiz baskısız film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

4.3. 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 MONDES'e 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 MONDES 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 MONDES'in terapötik etkisi bir gün içinde başlar. Hastalara, alerjik temasın yer aldığı dönemlerde de MONDES almaya devam etmeleri

tavsiye edilmelidir.

Uygulama şekli:

MONDES, ağız yoluyla alınır. MONDES'in bir miktar su ile alınması önerilir. MONDES'in aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda montelukast dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2); ancak şiddetli böbrek yetmezliğinde, desloratadinden dolayı, MONDES dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda desloratadin kullanımına ilişkin doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hafif-orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda montelukast dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

MONDES'in, dozu nedeniyle, 15 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Desloratadinin geriatrik popülasyonu hedefleyen bir spesifik çalışması bulunmamaktadır. Montelukastın 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 güvenlik ve etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtlar yönünden farklar belirlememiştir. Ancak, bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

Diğer astım tedavileriyle birlikte MONDES ile tedavi

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β -agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde MONDES tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir.

Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak inhale kortikosteroidler aniden kesilerek MONDES ile tedavi başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MONDES içeriğindeki etkin maddeye ya da yardımcı maddelere (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve Önlemleri**Desloratadin**

Nöropsikiyatrik vakalar desloratadin, desloratadin tedavisi altında yeni nöbetler geliştirmeye daha yatkın olan, tıbbi veya ailesel nöbet öyküsü olan hastalarda, özellikle küçük çocuklarda dikkatle uygulanmalıdır. Sağlık çalışanları, tedavi sırasında nöbet geçiren hastalarda desloratadin tedavisini durdurmayı düşünebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, şiddetli böbrek yetmezliği durumunda desloratadin dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Montelukast hastalara 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 başvurmalarıdır.

Montelukast inhale veya oral kortikosteroidler kesilerek bunların yerine ani olarak başlanmamalıdır.

Eş zamanlı olarak montelukast verildiğinde oral kortikosteroidlerin dozunun azaltılabileceğini gösteren hiçbir veri yoktur.

Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast kullanan tüm yaş gruplarında davranış değişiklikleri, depresyon ve intihar eğilimi gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Tedavi kesilmediği takdirde semptomlar ciddi olabilir ve devam edebilir.

Bu nedenle tedavi sırasında nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkarsa montelukast ile tedavi kesilmelidir.

Hastalara ve/veya bakıcılara nöropsikiyatrik olaylara karşı dikkatli olmalarını tavsiye ediniz ve hastaların davranışlarında bu değişiklikler meydana gelirse doktorlarını bilgilendirmelerini söyleyiniz.

Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, montelukast dahil antiastım ajanlarıyla tedavi edilen hastalar sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler; bu tabloya, genellikle sistemik kortikosteroid ilaçlar ile tedavi edilen ve Churg-Strauss sendromu adı verilen bir bozuklukla uyumlu vaskülitin klinik özellikleri zaman zaman eşlik edebilir. Bu olaylar her zaman olmamakla birlikte genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltımı ya da kesilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Lökotrien reseptör antagonistlerinin Churg-Strauss sendromunun ortaya çıkışıyla ilişkili olma olasılığı dışlanamamakta veya ispatlanamamaktadır. Hekimler hastalarındaki eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen akciğer semptomları, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu semptomların geliştiği hastalar tekrar değerlendirilmeli ve aldıkları tedavi rejimleri gözden geçirilmelidir. Montelukast tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

MONDES, şiddetli böbrek yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 6,20 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün gün batımı sarısı içerir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler

Eritromisin ya da ketokonazolün birlikte kullanıldığı, desloratadin tabletleriyle yapılmış klinik çalışmalarda klinik bir etkileşim gözlemlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Desloratadinin alkolle bir arada alındığı bir klinik farmakoloji çalışmasında, desloratadin alkolün performansı zayıflatıcı etkisini artırmamıştır(bkz. Bölüm 5.1). Bununla birlikte,

pazarlama sonrası kullanım sırasında alkol intoleransı ve zehirlenme vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, alkolle bir arada alındığında dikkatli olunmalıdır.

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler

Montelukast astımın profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedaviler ile birlikte uygulanmıştır. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozunun aşağıdaki ilaçların farmakokinetiği üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: Teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Montelukast plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) eş zamanlı olarak fenobarbital uygulanan hastalarda yaklaşık %40 azalmıştır. Montelukast CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 ile metabolize edildiğinden, özellikle çocuklara fenitoin, fenobarbital ve rifampisin gibi CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 indükleyicileriyle birlikte montelukast uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

İn vitro çalışmalar montelukastın CYP 2C8'in güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Ancak montelukast ve rosiglitazonu (esas olarak CYP 2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünleri temsil eden bir araştırma substratı) 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 kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

İn vitro çalışmalar montelukastın CYP 2C8'in ve daha az ölçüde de 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin montelukastın sistemik maruzkalımını 4,4 kat artırdığını göstermiştir. Gemfibrozil veya diğer güçlü CYP 2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda rutin bir ayarlama yapılması gerekmez, ancak hekim advers reaksiyonlarda artış potansiyelinin farkında olmalıdır.

İn vitro verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn., trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca, montelukastın tek başına güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı artışa yol açmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Desloratadin gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiş olan önemli miktarda veri (1000'den fazla gebelik sonucu içeren) desloratadin'in malformatif veya feto/yenidoğan toksisitesinin olmadığını göstermiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olması açısından, hamilelik sırasında Montelukast kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Desloratadin tedavi edilen kadınların emzirdikleri yenidoğanlarda/bebeklerde desloratadin tespit edilmiştir; ancak desloratadinin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Montelukast sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın süt ile atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3); ancak montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

MONDES laktasyon döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Desloratadinin erkek ve kadın fertilitesine ilişkin hiçbir veri yoktur.

Hayvan çalışmalarında, montelukast klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek sistemik 6 maruziyette doğurganlığı veya üreme performansını etkilememiştir. Sıçanlarda yapılan bir dişi doğurganlığı çalışmasında, 200 mg/kg/gün dozunda (klinik sistemik maruziyetin >69 katı) yavruların ağırlığında az bir düşüş görülmüştür. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruziyetin >24 katı sistemik maruziyetteki tamamlanmamış kemikleşme insidansının, eşzamanlı kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anomali görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasenta bariyerini geçtiği ve süte karıştığı kanıtlanmıştır.

Montelukastın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalara göre, MONDES'in içeriğindeki desloratadin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir. Montelukastın da hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmemektedir; ancak, çok nadir vakalarda uyuşukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

Tüm tıbbi ürünlere verilen cevap bireyler arasında farklı olduğundan, hastalara tıbbi ürüne verdikleri cevabı tam olarak anlayıncaya kadar araç veya makine kullanma gibi zihinsel uyanıklık gerektiren faaliyetlerde bulunmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Desloratadin

Güvenlilik profilinin özeti

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu endikasyonları kapsayan klinik çalışmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plaseboda daha fazla yan etki görülmüştür. Plaseboda daha fazla görülen ve en yaygın bildirilen istenmeyen reaksiyonlar bitkinlik (%1,2), ağız kuruluğu (%0,8) ve baş ağrısı (%0,6)'dır.

Pediyatrik popülasyon

12-17 yaş arası 578 adolesan hastayla yapılan klinik çalışmada, en sık rastlanan istenmeyen olay baş ağrısı olup, bu yan etki desloratadin kullanan hastaların %5,9'u ve plasebo alan hastaların %6,9'unda gözlemlenmiştir.

Klinik çalışmalarda plaseboya göre daha fazla bildirilen ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen diğer istenmeyen etkiler aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde; 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).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: İştah artması

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok seyrek: Halüsinasyonlar

Bilinmiyor: Anormal davranışlar, saldırganlık

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Çok seyrek: Baş dönmesi, somnolans, insomnia, psikomotor hiperaktivite, nöbet.

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Göz kuruluğu

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Taşikardi, palpasyon.

Bilinmiyor: QT uzaması

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ağız kuruluğu.

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

Hepato-bilier hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı hastalıkları:

Bilinmiyor: Işığa duyarlılık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Miyalji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Çok seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, dispne, pirurit, döküntü ve ürtiker gibi).

Bilinmiyor: Asteni.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Kilo artışı

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

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

Retrospektif gözlemsel bir güvenilirlik çalışması, desloratadin alan 0-19 yaş arası hastalarda desloratadin almayan dönemlere kıyasla yeni başlangıçlı nöbet insidansında artış olduğunu göstermiştir. 0-4 yaş arası çocuklarda, düzeltilmiş mutlak artış 100.000 kişi yılı (PY) başına 37,5 (%95 Güven Aralığı (GA) 10,5-64,5) olup, yeni başlayan nöbet oranı 100.000 PY başına 80,3'tür. 5-19 yaş arası hastalar arasında, düzeltilmiş mutlak artış 100.000 PY'de 11,3 (%95 CI 2,3-20,2) iken, arka plan oranı 100.000 PY'de 36,4'tür (bkz. Bölüm 4.4).

Montelukast

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 ergen ve erişkin astımlı hastada
- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 400 mevsimsel alerjik rinitli ergen ve erişkin astımlı hastada
- 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik astımlı hastada

Montelukastla tedavi edilen 15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışma n=795) astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 6 aya kadar güvenilirlik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve spesifik istenmeyen olay terimine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık kategorisi: Her bir istenmeyen olay terimi için, klinik çalışmalar veritabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu[†]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonu

Çok seyrek: Hepatik eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:

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

Seyrek: Dikkat eksikliği, bellek bozukluğu, tik

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, sersemlik, parestezi/hipoestezi, nöbet.

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Epistaksis,

Çok seyrek: Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. Bölüm 4.4), pulmoner eozinofili

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Diyare[‡], bulantı[‡], kusma[‡].

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Hepatobiliyer hastalıklar:

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü[‡]

Yaygın olmayan: Morluk, ürtiker, prurit.

Seyrek: Anjiyoödem.

Çok seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları dahil miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Çocuklarda enürezis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Pireksi†

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, kırgınlık, ödem

†Montelukast alan hastalarda çok yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da çok yaygın olarak bildirilmiştir.

‡Montelukast alan hastalarda yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da yaygın olarak bildirilmiştir.

§Sıklık kategorisi: Seyrek

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 0008 faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

MONDES ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Desloratadin

Pazarlama sonrası kullanım sırasında görüldüğü gibi aşırı doza bağlı olumsuz olay profili, terapötik dozlarda görülenlere benzerdir , ancak etkilerin büyüklüğü daha fazla olabilir.

Tedavi:

Doz aşımı durumunda, absorbe edilmemiş etken maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir.

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.

Semptomlar

Erişkinler ve adolesanlarda 45 mg'a kadar (klinik dozun 9 katı) desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, klinik olarak önemli herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pazarlama sonrası kullanım sırasında görüldüğü gibi aşırı doza bağlı olumsuz olay profili, terapötik dozlarda görülenlere benzerdir, ancak etkilerin büyüklüğü daha fazla olabilir.

Montelukast

Montelukast doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda montelukast ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşılmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyimde ve montelukast ile yapılan klinik çalışmalarda akut doz aşımı bildirimleri yapılmıştır. Bunlar erişkinlerde ve çocuklarda 1000 mg kadar yüksek dozları bildiren raporları içermektedir (42 aylık bir çocukta yaklaşık 61 mg/kg). Gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları erişkin ve pediyatrik hastalardaki güvenlik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar; montelukastın güvenlik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, uyku hali, susama, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivitedir.

Montelukastın peritoneal diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Lökotrien reseptör antagonistleri, montelukast kombinasyonu

ATC kodu: R03DC53

Desloratadin

Etki mekanizması

Desloratadin sedasyon yapmayan, uzun etkili, potent, selektif periferik histamin H₁ reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine girememesi nedeniyle, periferik histamin H₁-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin; in vitro çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. Bunlar IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin insan mast hücrelerinden / bazofillerden salınımının inhibisyonunu ve endotel hücrelerinde adezyon molekülü P-selektinin ekspresyonunun inhibe edilmesini içerir. Bu gözlemlerin klinik önemi, henüz doğrulanmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

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

Ketokonazol ve eritromisinin çoklu dozlarıyla yapılan etkileşim çalışmalarında, desloratadinin plazma konsantrasyonunda değişiklik gözlemlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler

Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Kontrollü klinik çalışmalarda, önerilen günlük 5 mg dozda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır. Klinik çalışmalarda 7,5 mg günlük dozda verilen desloratadin psikomotor performansı etkilememiştir. Erişkinlerdeki tek doz çalışmasında desloratadin, 5 mg, sübjektif uyku halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, uçuş performansının standart ölçümlemleri etkilemez.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün neden olduğu performans zayıflaması ya da uykusuzluk artışına neden olmamıştır. Tek başına ya da alkol ile birlikte alındığında, desloratadin ve plasebo grupları arasında psikomotor test sonuçları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Alerjik rinitli hastalarda desloratadin hapşırık, burunda akıntı ve kaçınma, konjesyon / burun tıkanıklığı, aynı zamanda gözlerde kaçınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaçınma gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Desloratadin semptomları 24 saat süresince etkili bir şekilde kontrol altına almıştır. Desloratadinin etkililiği, 12-17 yaş arası adolesanlardaki klinik çalışmalarda net olarak kanıtlanmamıştır.

Alerjik rinit, mevsimsel ve yıl boyu devam eden (pereniyal) alerjik rinit olarak sınıflandırıldığı gibi, semptomların süresine göre intermitan ve persistan alerjik rinit olarak da sınıflandırılabilir. İntermitan alerjik rinit, semptomların bir haftada 4 günden az veya 4 haftadan daha az bir sürede görölmesi olarak tanımlanabilir. Persistan alerjik rinit, semptomların bir haftada 4 gün veya daha fazla ve 4 haftadan daha fazla görölmesi olarak tanımlanabilir.

Desloratadinin mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkililiği, rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skor ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, semptomlarca kısıtlanan günlük aktiviteler ve pratik problemlerinin alanında görölmuştur.

Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-1 (CysLT₁) reseptörü, insan solunum yolunda (solunum yolundaki düz kas hücreleri ve solunum yolundaki makrofajlar) ve diğer pro- inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreleri) bulunur. CysLT'ler astım ve alerjik rinit patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Astımda lökotrienlerin aracılık ettiği etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği, ve eozinofil birikimini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler alerjen ile karşılaşmadan sonra hem erken hem de geç fazreaksiyonlarında burun mukozasından salıverilir ve alerjik rinit-semptomlarıyla ilişkilidirler. CysLT'ler intranazal yolla burun hava yolu direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

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

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

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

Erişkinlerde ve 15 yaş ve üzeri adolesan mevsimsel alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı hastalarda mevsimsel semptomatik tedavisi için montelukastı değerlendiren bir klinik çalışma yapıldı. Bu çalışmada, günde bir kez alınan montelukast 10 mg tabletler, Günlük Rinit Belirtileri skorunda, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Günlük Rinit Belirtileri skoru, Gündüz Nazal Belirtileri skoru (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşınması ortalaması) ve Gece Belirtileri skoru (uyanıta burun tıkanıklığı ortalaması, uykuya dalma zorluğu ve gece uyanışı puanları ortalaması) ortalamasıdır. Alerjik rinitin hastalar ve doktorlar tarafından yapılan global değerlendirmeleri, plaseboya kıyasla anlamlı şekilde iyileştirildi. Bu çalışmada astım etkililiğinin değerlendirilmesi birincil bir amaç değildi.

6 ila 14 yaşındaki pediatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, günde bir kez 5 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında solunum işlevini belirgin biçimde iyileştirmiş (FEV1'de bazala göre %8,71'e %4,16 değişim) ve "gereklikçe" β -agonist kullanımını azaltmıştır (bazala göre -%11,7'ye +%8,2 değişim).

Erişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, egzersiz indüklü bronkokonstriksiyonda (EİB) belirgin düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %22,33, plasebo için %32,40; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 44,22 dk.'ya karşı 60,64 dk.). Pediatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da EİB'de düşüş görülmüştür (FEV1'de maksimum düşüş montelukast için %18,27'ye %26,11; bazal FEV1'in %5'ine iyileşme süresi 17,76 dk.'ya karşı 27,98 dk.). Her iki çalışmadaki etki, günde bir kez doz uygulaması aralığının sonunda kanıtlanmıştır. Aspirine duyarlı ve eşzamanlı olarak kortikosteroid inhalasyonu ve/veya oral kortikosteroid alan astım hastalarında, montelukast tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrolünde belirgin iyileşmeyle sonuçlanmıştır (FEV1'de bazala göre %8,55'e -%1,74 değişim, toplam β -agonisti kullanımında bazala göre -%27,78'e karşı %2,09 değişim).

Desloratadin / Montelukast

Persistent 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 ya da plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Hastalara, semptom skora, 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 ya da 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, 5 mg desloratadin, 10 mg 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 μ 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/10 mg 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 inflamatuvar 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 persistent 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

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

Desloratadin

Emilim:

Desloratadin plazma konsantrasyonları uygulamadan sonra, 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum 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.

Hasta demografisinin genel mevsimsel alerjik rinit popülasyonu ile karşılaştırılabilir olduğu farmakokinetik bir çalışmada, deneklerin % 4'ü daha yüksek bir desloratadin konsantrasyonu elde etmiştir. Bu yüzde etnik kökene göre değişebilir. Maksimum desloratadin konsantrasyonu yaklaşık 89 saatte bir terminal faz yarı ömrü ile yaklaşık 7 saatte yaklaşık 3 kat daha yüksekti. Bu kişilerin 16 güvenilirlik profili genel popülasyondan farklı değildi.

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 metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin *in-vivo* koşullarda CYP3A4'ü inhibe etmez ve *in-vitro* çalışmalar tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini göstermiştir. P- glikoprotein substratı veya inhibitörü değildir.

Eliminasyon:

Desloratadinin 7,5 mg dozda kullanıldığı tek dozlu bir araştırmada, besinlerin (yağ ve kaloriden zengin kahvaltı) desloratadinin dispozisyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada da, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Desloratadinin kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalardaki farmakokinetiği, bir tek doz çalışmasında ve bir çoklu doz çalışmasında sağlıklı bireylerinkiyle karşılaştırılmıştır. Tek dozluk çalışmada, desloratadine maruziyet, hafif-orta ve şiddetli CRI'lı gönüllülerde sağlıklı gönüllülere göre sırasıyla yaklaşık 2 ve 2,5 kat daha fazla olmuştur. Çoklu doz çalışmasında, stabil duruma 11. Günden sonra ulaşılmıştır ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında desloratadine maruziyet hafif ila orta şiddette CRI olan gönüllülerde ~1,5 kat ve şiddetli CRI olan gönüllülerde ~2,5 kat daha fazla olmuştur. Her iki çalışmada da desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin maruziyetindeki (EAA ve Cmaks) değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Desloratadinin biyoyararlanımı 5-20 mg aralığında dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda desloratadin farmakokinetiği, tek dozlu ve çok dozlu çalışmada sağlıklı olan deneklerle karşılaştırıldı. Tek dozlu çalışmada, desloratadine maruz kalma, sağlıklı deneklere göre, hafif ila orta ve şiddetli KBY olan kişilerde sırasıyla yaklaşık 2 ve 2,5 kat daha fazlaydı. Çok dozlu çalışmada, 11. günden sonra kararlı duruma ulaşılmış ve sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, desloratadine olan maruziyet hafif KBY olan kişilerde ~1,5 kat ve şiddetli KBY olan kişilerde ~ 2,5 kat daha fazla olmuştur. Her iki çalışmada da, desloratadin ve 3- hidroksidesloratadin maruziyetindeki değişiklikler (EAA ve Cmax) klinik olarak anlamlı değildi.

Montelukast

Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 10 mg film kaplı tablet erişkinlerde aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama plazma pik konsantrasyonuna (Cmaks) 3 saatte (Tmaks) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64' tür. Oral biyoyararlanım ve Cmaks alınan standart öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkililik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda 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 erişkin ve pediyatrik hastalarda kararlı durumda ölçülemeyecek kadar düşüktür.

Sitokrom P450 2C8, montelukastın metabolizmasında majör enzimdir. Ayrıca insan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez.

Metabolitlerin montelukastın terapötik etkisine katkısı minimal düzeydedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dakika'dır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukastın oral bir dozunu takiben radyoaktivitenin %86'sı 5 günlük feçes örneklerinde ve <%0,2' si idrarda saptanmıştır. Montelukastın oral biyoyararlanım rakamlarıyla birlikte ele alındığında bu, montelukast ve metabolitlerinin neredeyse sadece safra yoluyla atıldığını gösterir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Montelukastın farmakokinetik verileri 50 mg'ye kadar oral dozlarda lineere yakındır. 10 mg montelukastın günde tek doz kullanımı sırasında ana ilaç plazmada çok az miktarda birikmiştir (yaklaşık %14).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru>9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

Böbrek yetmezliği

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

Montelukastın yüksek dozları uygulandığında (önerilen yetişkin dozunun 20 ve 60 katı) plazma teofilin konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu etki önerilen günde bir kez 10 mg dozuyla görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Desloratadin

Desloratadin, loratadinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile yapılmış, desloratadine maruziyetin desloratadin ve loratadinin toksisite profiline–kalitatif ya da kantitatif farklarını gösteren, karşılaştırılabilir seviyede klinik çalışma bulunmamaktadır.

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi ve gelişimi inceleyen klasik çalışmalara dayanarak insanlar için hiçbir özel tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Karsinojenik potansiyelinin olmadığı, desloratadin ve loratadinle yapılmış klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Montelukast

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 fertilite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilite 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/ m² ve sıçanlarda 30.000 mg/m²) 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 (PH112)
Hidroksipropil selüloz
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklıdır)
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Prejelatinize nişasta
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz (PH102)
Opadry II Pink 85F240126

Kaplama maddesi: Opadry II Pink 85F240126 (polivinil alkol, titanyum dioksit, makrogol/PEG, talk, FD&C red #40/allura red AC aluminum lake, FD&C yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum L, FD&C Blue #2/indigo karmin aluminum lake)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu folyo blister ambalaj;
Blister şeritler içinde 30 ve 90 tabletlik kutular.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/355

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 29.01.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.09.2025