

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESDUO 2.5/4 mg saşe

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Desloratadin	2.5 mg
Montelukast	4 mg (4.157 mg Montelukast sodyum'a eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol Powder (E 420)	493.343 mg
-------------------------	------------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için toz içeren saşe

Beyaz renkli toz.

### 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

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

12 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkinler: Günde bir kez iki adet DESDUO 2.5/4 mg saşe kullanılır.

6-12 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet DESDUO 2.5/4 mg saşe kullanılır.

##### Uygulama şekli:

DESDUO, ağızdan kullanım içindir.

DESDUO saşe bir bardak su veya meyve suyuna karıştırılarak hemen tüketilmelidir.

DESDUO aç veya tok karnına alınabilir.

### **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 olarak tavsiye edilmektedir.

Ciddi böbrek yetersizliği olgularında doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

<b>Grup</b>	<b>Kreatinin klerensi (ml/dakika)</b>	<b>Dozaj ve sıklığı</b>
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:**

Güvenilirlik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle, DESDUO'nun 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### **Geriatrik popülasyon:**

DESDUO'nun içeriğindeki desloratadin ile yapılmış geriatrik popülasyonu hedefleyen spesifik çalışma bulunmamaktadır.

DESDUO'nun içeriğindeki montelukast ile yapılmış klinik çalışmalara dahil edilen toplam denek sayısının %3.5'ini 65 yaş ve üzeri kişiler ve %0.4'ünü 75 yaş ve üzeri kişiler oluşturmuştur. Bu kişiler ile daha genç kişiler arasında güvenlilik veya etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt yönünden farklar belirlememiştir. Ancak bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

**Diğer astım tedavileriyle birlikte DESDUO ile tedavi:**

DESDUO 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 DESDUO 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 DESDUO tedavisi ek klinik yarar sağlar. Kortikosteroid dozu tolere edildiği oranda azaltılabilir. Doz, tıbbi denetim altında kademeli olarak azaltılmalıdır. Bazı hastalarda, inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş tamamen kesilebilir. Ancak hiçbir zaman inhale kortikosteroidler aniden kesilerek yerine hemen DESDUO tedavisine başlanmamalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DESDUO desloratadine, montelukasta veya saşenin bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

DESDUO'nun, 6 yaşın altındaki çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle kullanılmamalıdır.

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda DESDUO dikkatli kullanılmalıdır.

DESDUO'nun akut astım ataklarının tedavisindeki etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle akut astım ataklarını tedavi etmek için kullanılmamalıdır. Hastalara uygun kurtarıcı ilacı hazır bulundurmaları tavsiye edilmelidir. Akut astım alevlenmeleri sırasında DESDUO tedavisine devam edilebilir. Egzersiz ile indüklenen bronkospazm tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Egzersizden sonra astım alevlenmeleri yaşayan hastalar, kurtarıcı kısa etkili inhale beta-agonisti hazır bulundurmalıdır.

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

Aspirine duyarlı olduğu bilinen hastalar DESDUO kullanırken aspirin veya non-steroid antiinflamatuvar ajanlardan kaçınmaya devam etmelidir. Montelukast, aspirine duyarlılığı belgelenmiş astımlı hastalarda solunum yolu fonksiyonunu iyileştirmede etkiliyse de, aspirine duyarlı astımlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara bronkokonstriksiyon yanıtını ortadan kaldırdığı gösterilmemiştir.

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

#### Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast kullanan yetişkin, adölesan ve pediyatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan davranışlar veya düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar girişimi dahil) ve tremor gibi bozukluklar bildirilmiştir. Montelukast ile ilgili olarak bildirilen pazarlama sonrası bazı raporların klinik özellikleri ile advers etkiler arasında tutarlı bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir.

Hastalar ve doktorlar nöropsikiyatrik olaylar yönünden dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, bu tür değişiklikler ile karşılaşmaları halinde doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Doktorlar bu tür durumların ortaya çıkması halinde DESDUO tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8).

Desloratadin kullanımı, kardiyovasküler sistem problemi olan kişilerde dikkatli gözlem gerektirmektedir.

#### Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, montelukast tedavisi alan astımlı hastalar bazen Churg-Strauss sendromu (genellikle sistemik kortikosteroid tedavisiyle tedavi edilen bir durum) ile uyumlu klinik vaskülit bulgularıyla kendini gösteren sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler. Bu olaylar her zaman olmamakla birlikte genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltımı ile ilişkilendirilmiştir. Hekimler hastalarındaki eozinofili, vaskülit döküntü, kötüleşen akciğer semptomları, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu altta yatan olaylar ile montelukast arasında nedensel bir ilişki kurulamamış olmakla birlikte DESDUO alan hastalarda

sistemik kortikosteroidlerin azaltılması sırasında dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilir (bkz. bölüm 4.8).

Sorbitol uyarısı

DESDUO sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Desloratadin

Eritromisin ya da ketokonazolün birlikte kullanıldığı, desloratadinle yapılmış klinik çalışmalarda klinik bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Desloratadinin alkolle bir arada alındığı klinik farmakoloji çalışmalarında, desloratadin alkolün performansı zayıflatıcı etkisini arttırmamıştır.

Desloratadin oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Montelukast

Montelukast, astım profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulanmış ve istenmeyen reaksiyonlarda belirgin bir artış görülmemiştir. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozu, aşağıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır: Teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (noretindron 1 mg/etinil estradiol 35 mikrogram), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda montelukast yaygın biçimde reçetelenen geniş bir yelpazedeki ilaçlarla birlikte uygulanmış ve istenmeyen klinik etkileşimlere dair kanıtlar bulunmamıştır. Bu ilaçlar tiroid hormonları, sedatif hipnotikler, non-steroidal antiinflamatuar ajanlar, benzodiazepinler ve dekonjestanları içermektedir.

Karaciğer metabolizmasını indükleyen fenobarbital, montelukastın tekli 10 mg dozundan sonra montelukast EAA'sını yaklaşık %40 oranında azaltmıştır. Montelukast dozunda ayarlama önerilmez. Fenobarbital veya rifampisin gibi sitokrom P450'nin güçlü enzim indükleyicileri DESDUO ile birlikte uygulanırken uygun klinik takip yapılması önerilir.

Bu etkileşme bulguları belli doz ve uygulama şekilleriyle ilişkilidir. Montelukast hepatik CYP3A4 ile metabolize olur ve fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve St. John's wort gibi bu enzimin indükleyicisi olan maddeler ile beraber verildiğinde plazma değerinde azalma olur.

CYP2C9'un indükleyicileri montelukastın plazma düzeylerini/etkilerini azaltabilir (Örneğin; karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, rifapentin ve sekobarbital).

Yine CYP3A4 indükleyicileri de montelukastın plazma düzeylerini/etkilerini azaltabilir. (Örneğin; aminoglutetimid, karbamazepin, nafsilin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin).

*İn vitro* çalışmalar montelukastın bir CYP2C8 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Montelukast başlıca CYP2C8 ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe edebilir (örneğin; paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid). Bununla birlikte *in vivo* etkileşme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

#### **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 C'dir.

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

DESDUO, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

DESDUO'nun içeriğindeki desloratadinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda üreme toksisitesi bulunmamaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DESDUO'nun içeriğinde bulunan montelukast ile yapılan çalışmalarda, sıçanlarda günde 400 mg/kg'a kadar oral dozlarda (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 100 katı) ve tavşanlarda günde 300 mg/kg'a kadar oral dozlarda (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 110 katı) teratojenite gözlenmemiştir. Montelukast sıçanlarda ve tavşanlarda oral dozajdan sonra plasentadan geçer. Montelukastın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Tüm dünyadaki pazarlama deneyiminde, gebelik döneminde montelukast ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerde konjenital ekstremite defektleri nadiren bildirilmiştir. Bu olaylar ile montelukast arasında nedensel bir ilişki kanıtlanmamıştır.

DESDUO, mutlak gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebelik döneminde farkına varılmadan DESDUO kullanılırsa mutlaka doktora bildirilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

DESDUO'nun içeriğindeki desloratadin anne sütüyle atılmaktadır. DESDUO'nun içeriğindeki montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar (sıçanlar) üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın anne sütü ile atıldığını göstermektedir.

Emziren kadınlarda DESDUO kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

DESDUO'nun içeriğindeki desloratadin ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda üreme toksitesi bulunmamıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DESDUO'nun içeriğindeki montelukastın dişi sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında 200 mg/kg oral dozu (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 70 katı) fertilite ve fekdite (doğurganlık) göstergelerinde azalmalara yol açmıştır. 100 mg/kg (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 20 katı) oral dozda dişilerde fertilite veya fekdite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Montelukast 800 mg/kg'a (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 160 katı) kadar oral dozlarda erkek sıçanlarda fertilité üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Montelukastın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

DESDUO'nun hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Ancak, çok seyrek de olsa bazı hastalarda uyku hali, uyuşukluk, sersemlik ve baş dönmesi oluşabileceği ve bu durumun onların araç ve makine kullanımını etkileyebileceği belirtilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Desloratadin

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu endikasyonları kapsayan klinik çalışmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür. Plasebodan daha fazla görülen ve en yaygın bildirilen yan etkiler, bitkinlik (%1.2), ağız kuruluğu (%0.8) ve baş ağrısı (%0.6)'dır.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem-organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

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).

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu



12–17 yaş arası 578 adölesan 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.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen çok seyrek yan etkiler aşağıdadır.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk, psikomotor hiperaktivite, inme

### **Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Taşikardi, palpasyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit ve bilirubinde artış

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji

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

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

Montelukast

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem-organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

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).

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 erişkin hastada

5 mg çığneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik hastada

Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk

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

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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 hastalıklar**

Yaygın: Ateş, nezle benzeri semptomlar, travma

Mevsimsel alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

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

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Pereniyal alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

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

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

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

Yaygın: Epistaksis

### **Araştırmalar**

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli tedavide erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda 12 aya kadar güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:** st solunum yolu enfeksiyonu

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

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:** Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğere eozinofilik infiltrasyon

**Psikiyatrik hastalıklar:** Kabuslar dahil rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, iritabilite, anksiyete, huzursuzluk, agresif davranışı içeren ajitasyon ya da düşmanlık hissetme, titreme, depresyon, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı, davranış değişiklikleri

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

**Kardiyak hastalıklar:** arpıntı

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

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

**Hepato-bilier hastalıklar:** Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme, hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu kolestatik hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:** Anjiyoödem, morluk, ürtiker, pruritus, döküntü, eritema nodozum

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:** Artralji, kas krampları dahil miyalji

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:** Bitkinlik/halsizlik, huzursuzluk, dem, pireksi

Astımlı hastalarda montelukast tedavisi sırasında çok nadir durumlarda Churg-Strauss Sendromu (CSS) rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4.)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

DESDUO ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

## Desloratadin

Desloratadin ile doz aşımının belirtileri uyuklama, kalp atım hızı ve QT aralığında artış, halüsinasyonlar ve uyuşukluk olmuştur.

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, klinik olarak önemli herhangi bir etki gözlenmemiştir.

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

## Montelukast

5000 mg/kg'a kadar tekli oral montelukast dozlarından sonra farelerde (hesaplanan maruz kalım, önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin ve çocukların EAA'sının sırasıyla yaklaşık 335 ve 210 katı) ve sıçanlarda (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin ve çocukların EAA'sının yaklaşık 230 ve 145 katı) mortalite görülmemiştir.

Montelukast doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında montelukast erişkin hastalara 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşılmamıştır. Doz aşımı durumunda sindirilmemiş materyalin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması ve klinik takip gibi klasik destekleyici yöntemlerin kullanılması ve gerekirse destekleyici tedavi uygulanması gerekir.

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

Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur. Montelukastın spesifik antidotu yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antihistaminikler-H<sub>1</sub> reseptör antagonisti ve lökotrien reseptör antagonisti kombinasyonu

ATC kodu: R06AK

Desloratadin

Desloratadin sedasyon yapmayan, uzun etkili, potent, selektif periferik histamin H<sub>1</sub>-reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine girememesi nedeniyle, periferik histamin H<sub>1</sub>-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.

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

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 (EKG'de Q dalgası ile T dalgası arasındaki süre) intervalinde uzama gözlenmemiştir.

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

Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Kontrollü klinik çalışmalarda, önerilen günlük 5 mg dozda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır.

Desloratadin, klinik araştırmalarda 7.5 mg günlük dozda bile psikomotor performansı etkilememiştir. Erişkinlerdeki tek doz çalışmasında 5 mg desloratadin, subjektif uyku halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, uçuş performansının standart ölçümlerini etkilemez.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün neden olduğu performans zayıflaması ya da uykusuzluk artışına neden olmaz. Desloratadin ve plasebo grupları arasında yapılan psikomotor test sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Desloratadin, tek başına ya da alkol ile birlikte alındığında, alkolün performans bozucu etkilerini arttırmamıştır.

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

Alerjik rinit, mevsimsel ve tekrarlayan alerjik rinit olarak sınıflandırıldığı gibi, semptomların sıklığına 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 görülmesi olarak tanımlanabilir. Persistan alerjik rinit, semptomların bir haftada 4 gün veya daha fazla ve 4 haftadan daha fazla görülmesi olarak tanımlanabilir.

Desloratadin mevsimsel alerjik rinitin alevlenmesini azaltmada, rino-konjunktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlamada etkindir. En büyük iyileşme, semptomlarca kısıtlanan günlük aktiviteler ve pratik problemlerinin alanında görülmüştür.

Kronik idiyopatik ürtiker, etiyolojisi ne olursa olsun arka plandaki fizyopatolojinin benzer olması ve prospektif çalışmalara katılacak kronik hastaların daha kolay bulunabilmesi nedeniyle, ürtikere bir klinik model olarak incelenmiştir. Histamin salınması tüm ürtikaryal hastalıklara yol açan bir neden olduğundan, desloratadinin klinik kılavuzlarda da önerildiği gibi, kronik idiyopatik ürtikere ilave olarak diğer ürtikaryal hastalıklardaki semptomların giderilmesinde de etkili olması beklenir.

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda yürütülen 6 haftalık iki plasebo-kontrollü çalışmada desloratadin, tedavinin birinci gününden itibaren, kaşıntının hafiflemesinde ve derideki kabartı ve kızarıklıkların büyüklük ve sayısının azalmasında etkili olmuştur. Her iki çalışmada da etki, 24 saatlik dozlama aralığı süresince değişmeden devam etmiştir. Kronik idiyopatik ürtikerdeki diğer antihistaminik çalışmalarında, antihistaminiklere yanıt vermeyen hastaların bir kısmı çalışmadan çıkarılmıştır. Desloratadinle tedavi edilen %55 oranındaki hastaların %50'sinde, plaseboyla tedavi edilen %19 oranındaki hastaya göre pruritusta iyileşme gözlemlenmiştir. Desloratadin ile tedavi aynı zamanda, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde azalma ile dört puanlı skalada ölçülen, uyku ve günlük fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır.

#### Montelukast

Sisteinil lökotrienler ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 ( $CysLT_1$ ) 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, müköz 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 intranazal 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  $CysLT_1$  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  $CysLT_1$  reseptöründe  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  ve  $LTE_4$ '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 ya da

plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Hastalara semptom skorlama, 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 dönemlerle 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 intermitan 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, IL-5 ve IL-8 seviyeleri ölçülmüştür. Montelukast/desloratadin ile kombine kullanım nazal semptomları ( $p<0.001$ ), eozinofilleri ve nötrofilleri ( $p<0.001$ ), IL-5 seviyesini ( $p<0.01$ ), IL-8 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 U/mL, 338 U/mL, 123 U/mL ve 104 U/mL bulunmuştur. Plaseboya kıyasla kombine tedavi, alerjen PC20 seviyesini anlamlı derecede arttırmıştır. Montelukast alerjen PC20 seviyesini tek başına 4.8 kat arttırırken, desloratadin ile kombine tedavi 8.9 kat arttırmıştır.



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 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 monoteraplere kıyasla daha iyi ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Astımın değerlendirilmesinde solunum yolu aşırı duyarlılık stimülasyonu önemli mediyatör histamin ve sistein lökotrienleri yanında yararlı bir non-invaziv belirteçtir. Hafiften orta dereceye kadar persistant astımı olan 15 hasta randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışmaya alınmıştır. Hastalara 10 mg montelukast/5 mg desloratadin kombinasyonu, 10 mg montelukast ve plasebo, adenzin monofosfat (AMP) ve manitol maruziyetinden 10-14 saat önce verilmiştir. Mannitol eşik değer dozu, adenzin monofosfat eşik değer konsantrasyonu ve iyileşme zamanı, maruziyetten sonra akciğer fonksiyonları ile ölçülmüştür. Plaseboya kıyasla, montelukast/desloratadin AMP eşik değer konsantrasyonu ve manitol 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; manitol için sırasıyla 27 dakika ve 26 dakikalık azalma olmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerli 36 hastada dermografometre 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. 70s basınçtan sonra plasebo grubuna kıyasla desloratadin+montelukast kombine kullanımında papül diyametrelerinde anlamlı azalmalar olmuştur. Kortikosteroid tedavisinden kaçmak isteyen hastalarda kombine olarak desloratadin/montelukast kullanılmasının basınca bağlı ürtikerde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kronik őrtikeri 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 őrtikerli hastalarda yaşam kalitesi ölçeğinde anlamlı etkiler elde edilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

DESDUO, oral olarak verildikten sonra, desloratadin ve montelukast doruk plazma konsantrasyonlarına 3 saat sonra ulaşmaktadırlar. DESDUO'nun emilim hızı ve miktarı ayrı ayrı verilen desloratadin ve montelukastın biyoyararlanımına eşdeğerdır.

Desloratadin

#### Emilim:

Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 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  $C_{maks}$  değerlerini etkilemez; ancak  $T_{maks}$  değerini 2.5'ten 4 saate, 3-OH-desloratadinin  $T_{maks}$  değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Ayrı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispoziyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı 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.

Hasta profilinin genel mevsimsel alerjik rinitli popölasyona benzer olduğu bir farmakokinetik çalışmada, gönüllülerin %4'ü daha yüksek desloratadin konsantrasyonuna ulaşmıştır. Bu yüzde etnik geçmişe göre değişiklik gösterir.  $C_{maks}$  konsantrasyonu yaklaşık 7 saatte 3 kat daha yüksek

ve terminal faz yarı-ömrü yaklaşık 89 saat olmuştur. Bu hastalardaki güvenilirlik profili, genel popülasyona göre farklılık göstermemiştir.

#### Biyotransformasyon:

Desloratadin metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'ü *in vivo* ortamda inhibe etmez ve *in-vitro* çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini, ayrıca P-glikoproteininin 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  $C_{maks}$  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 pediatrik (%6) olgularda karşılaştırılabilir nitelikte ve siyahlarda (erişkinler %18, pediatrik olgular %16) beyazlara (erişkinler %2, pediatrik olgular %3) kıyasla daha yüksektir; ancak bu olgulardaki güvenilirlik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

#### Eliminasyon:

Desloratadinin ortalama eliminasyon yarı-ömrü 27 saat olarak hesaplanmıştır. 5-20 mg arasında değişen tek oral dozları izleyen  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, dozla orantılı olarak artmıştır. 14 günlük kullanım sonrası birikim derecesi, eliminasyon yarı-ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması, <sup>14</sup>C-desloratadin dozunun yaklaşık %87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak şartıyla dışkıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin  $T_{maks}$  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 montelukast verildiğinde, ortalama doruk plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3 saatte ( $T_{maks}$ ) ulaşılmıştır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. Oral biyoyararlanım ve  $C_{maks}$  standart yemekten etkilenmemektedir. Aç karnına 5 mg montelukast alan erişkinlerde ortalama  $C_{maks}$  değerine 2-5 saatte ulaşılmıştır. Oral biyoyararlanım montelukast aç karnına alındığında %73 iken, tok karnına alındığında %63'e düşer.

Oral granül formülasyonunun elma püresiyle birlikte uygulanması, montelukastın farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden anlamlı bir etki yaratmamıştır. Sabah yüksek oranda yağ içeren öğünün alınması montelukast oral granüllerinin EAA'sını etkilememiş ancak  $C_{maks}$ 'ı %35 azaltmış ve  $T_{maks}$ 'ı  $2.3 \pm 1.0$  saatten  $6.4 \pm 2.9$  saate uzatmıştır.

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

Dağılım:

Montelukast plazma proteinlerine %99'dan daha yüksek oranda bağlanır. Montelukastın kararlı durum dağılım hacmi 8-11 litre arasındadır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukast ile sıçanlarda yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerini minimal olarak geçtiğini göstermektedir. Ayrıca, radyoizotopla işaretlenmiş materyalin dozdan sonra 24 saatteki konsantrasyonları diğer tüm dokularda minimaldir.

Biyotransformasyon:

Montelukast yaygın 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. *In 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/dak'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. Birçok çalışmada montelukastın ortalama plazma yarılanma ömrü sağlıklı genç erişkinlerde 2.7 - 5.5 saat arasında değişmiştir.

#### 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**

##### Cinsiyet:

Montelukastın farmakokinetik özellikleri kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

##### Yaşlılar:

Montelukastın tekli 10 mg oral dozunun farmakokinetik profili ve oral biyoyararlanımı yaşlı ve genç erişkinlerde benzerdir. Montelukastın plazma yarılanma ömrü yaşlılarda biraz daha uzundur. Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

##### İrk:

İrka bağlı farmakokinetik farklılıklar incelenmemiştir.

##### Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği ve klinik siroz bulguları olan hastalarda montelukastın metabolizmasında azalma olduğunu gösteren kanıtlar vardır ve tekli 10 mg dozdan sonra montelukastın ortalama plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) %41 (%90 GA= %7, %85) daha yüksektir. Montelukastın eliminasyonu sağlıklı gönüllülere göre biraz uzamıştır (ortalama yarı-ömür= 7.4 saat). Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz

ayarlaması gerekmez. Montelukastın daha ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya hepatitli hastalardaki farmakokinetik özellikleri incelenmemiştir.

#### Böbrek yetmezliği:

Montelukast ve metabolitleri idrarla atılmadığından, montelukastın farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

#### Pediyatrik hastalar:

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

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

12-23 aylık çocuklarda sistemik maruz kalım daha az değişkendir, ancak yine erişkinlerde gözlenenden daha yüksektir. Ortalama EAA (3574 ng•saat/ml [aralık 2229 - 5408]) erişkinlerde gözlenenden %33 daha yüksek ve ortalama C<sub>maks</sub> (562 ng/ml [aralık: 296 - 814]) erişkinlerdekenden %60 daha yüksektir. 6-23 aylık 26 çocukta yapılan bir tekli doz farmakokinetik çalışmasında montelukastın güvenliliği ve tolerabilitesi 2 yaş ve üzeri hastalardakiyle benzerdir (bkz. bölüm 4.8.).

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

#### **Desloratadin**

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

Farmakolojik güvenlilik, doz tekrar toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi üzerine konvansiyonel olarak yapılmış klinik çalışmalara dayanarak, insanlarda desloratadine özgü zararı gösteren klinik veri bulunmamaktadır. Desloratadin ve loratadinle yapılmış klinik çalışmalarda karsinogenik potansiyelin bulunmadığı 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 fertilitte veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilitte çalışmasında, yavruların vücut ağırlığında küçük bir azalma kaydedilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruz kalımın >24 kat üzerindeki sistemik maruz kalımda eş zamanlı incelenen kontrol hayvanlara göre yetersiz kemik gelişimi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anormallik görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasentadan geçtiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir.

Farelerde ve sıçanlarda 5000 mg/kg'a (test edilen maksimum doz) kadar montelukast sodyum dozlarının (farelerde 15,000 mg/m<sup>2</sup> ve sıçanlarda 30,000 mg/m<sup>2</sup>) tekli oral uygulanmasından sonra hiçbir 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**

Sorbitol Powder (E420)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

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

DESDUO, 30 ve 90 saşe PE/Alüminyum/kuşe kağıt ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **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**

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi

No:88 B Blok No:6 Bakırköy / İstanbul

Tel: 0 212 481 79 52

Fax: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr



**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

246/59

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**