

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELODAY® PLUS 60 mg/2,5 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Desloratadin	2,5 mg
Psödoefedrin HCl	60 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidrojen karbonat	427 mg
Maltitol (E965)	30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

DELODAY PLUS 60 mg/2,5 mg efervesan tablet beyaz renkli, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DELODAY PLUS, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üstü adolesanlarda alerjik rinitin nazal konjesyonun da dahil olduğu nazal ve nazal olmayan semptomlarında etkindir. DELODAY PLUS efervesan tabletler desloratadinin antihistaminik özellikleri ve psödoefedrinin dekonjestan özelliklerine ihtiyaç duyulduğunda kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üstü adolesanlarda önerilen DELODAY PLUS dozu aç veya tok karına günde iki kez 1 efervesan tablettir.

##### Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

DELODAY PLUS efervesan tablet 1 bardak (150 mL) su içinde eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar ile yürütülmüş klinik çalışma mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda DELODAY PLUS kullanılması önerilmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile yürütülmüş klinik çalışma mevcut değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda DELODAY PLUS kullanılması önerilmemektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

DELODAY PLUS 12 yaş altı çocuk popülasyonunda endike değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Psödoefedrin, desloratadin ve metabolitlerinin büyük ölçüde böbrekler vasıtasıyla atılmaktadır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yan etki riski daha yüksek olabilmektedir. Yaşlı hastalarda yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Hastaların advers olaylar bakımından takip edilmesi faydalı olabilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DELODAY PLUS,

- Ürünün herhangi bir bileşenine, loratadine veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Dar açılı glokomu olan hastalarda,
- Üriner retansiyonu olan hastalarda,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi almakta olan hastalarda veya böyle bir tedavinin sonlandırılmasını izleyen 14 günlük süreçte,
- Şiddetli hipertansiyon veya şiddetli koroner arter hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Diğer sempatomimetik aminler gibi, DELODAY PLUS içeriğinde bulunan psödoefedrin, bazı hastalarda insomnia, baş dönmesi, halsizlik, titreme veya aritmi gibi kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi etkilerine neden olabilir. Bu nedenle, DELODAY PLUS, kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalı; şiddetli hipertansiyon veya şiddetli koroner arter hastalığı olan hastalarda ise kullanılmamalıdır.

DELODAY PLUS, psödoefedrinden dolayı diyabet ve hipertiroidizm olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DELODAY PLUS ayrıca, idrar retansiyonu veya dar açılı glokom gelişebileceğinden, prostat hipertrofisi veya göz içi basıncı artmış olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda DELODAY PLUS kullanımından kaçınılmalıdır.

***Sodyum uyarısı***

DELODAY PLUS her dozunda 5,08 mmol (116,9 mg) sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### *Maltitol uyarısı*

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Desloratadin/Psödoefedrin kombinasyonu ile spesifik bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### *Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO)*

MAO inhibitör tedavisi almakta olan hastalarda veya MAO inhibitör tedavisinin sonlandırılmasını izleyen 14 günlük süreçte, psödoefedrinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi artabileceğinden DELODAY PLUS kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

#### *Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar*

Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar olan metildopa ve reserpinin antihipertansif etkileri psödoefedrin gibi sempatomimetikler ile azalabilmektedir. Bu ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

#### *Dijitaller*

Psödoefedrin ve dijitaller eş zamanlı kullanıldığında ektopik pacemaker (kalp pili) aktivitesi artabilir. Bu ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

#### *Sitokrom P4503A4 inhibitörleri*

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile ketokonazol, eritromisin veya azitromisinin eş zamanlı kullanımı, desloratadin ve 3-hidroksidesloratadine ait plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanmıştır; ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

#### *Fluoksetin*

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetinin eş zamanlı kullanımı, desloratadin ve 3-hidroksidesloratadine ait plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanmıştır; ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

#### *Simetidin*

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile selektif histamin H2-reseptör antagonisti olan simetidin eş zamanlı kullanımı, desloratadin ve 3-hidroksidesloratadine ait plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanmıştır; ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Yeterli veri mevcut değildir.

**Gebelik dönemi**

Desloratadin ve psödoefedrin kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli sayıda ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir. Desloratadin sıçan ve tavşanlarda teratojenik değildir; ama sıçanlarda implantasyonu etkilemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlardaki üreme çalışmalarının insanlardaki yanıtı her zaman öngörememesi nedeniyle DELODAY PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**

Desloratadin ve psödoefedrin anne sütüne geçmektedir; bu nedenle emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

24 mg/kg/gün'e kadar olan desloratadin dozları, dişi sıçanların fertilitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (desloratadin ve desloratadin metabolit maruziyetinin, insanlarda günlük önerilen oral dozdaki EAA değerinin yaklaşık 130 katına tekabül ettiği tahmin edilmektedir). Erkek fertilitesinde azalma (dişi konsepsiyon oranında azalma, sperm sayısında ve motilitesinde azalma ve histopatolojik testiküler değişikliklerin işaret ettiği), desloratadinin 12 mg/kg'lık dozlarında gözlenmiştir (desloratadin ve desloratadin metabolit maruziyetinin, insanlarda günlük önerilen oral dozdaki EAA değerinin yaklaşık 45 katına tekabül ettiği tahmin edilmektedir). Desloratadin 3 mg/kg/gün'lük oral dozda sıçanların fertilitesi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (desloratadin ve desloratadin metabolit maruziyetinin, insanlarda günlük önerilen oral dozdaki EAA değerinin yaklaşık 8 katına tekabül ettiği tahmin edilmektedir).

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

Araç kullanma becerisinin değerlendirildiği klinik araştırmalarda, desloratadin almakta olan hastalarda herhangi bir bozukluk ortaya çıkmamıştır. Yine de, hastalara çok ender de olsa bazı insanlarda uykululuk hali oluşabileceği ve bu durumun onların araç ve makine kullanma becerilerini bozabileceği belirtilmelidir.

Psödoefedrinin araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Mevsimsel alerjik riniti olan 1.248 hastayı kapsayan 2 klinik çalışmadan alınan güvenlik verileri aşağıda özetlenmiştir (414 hastaya 2 hafta boyunca günde 2 kez desloratadin ve psödoefedrin verilmiştir). Çalışmada hastalar genellikle 18-65 yaş arası (ortalama yaş 35,8) olup, %82'si Kafkas, %9'u Siyah, %6'sı İspanyol, %3'ü Asya ve diğer etnik kökenden olmak üzere kadın cinsiyet ağırlıktadır (%64). Hastaların %3,6'sı yan etkiler nedeni ile tedaviyi sonlandırmıştır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde desloratadin/psödoefedrin kombinasyonu ile desloratadin ve psödoefedrin komponentleri için bildirilen advers olaylar aşağıdaki sıklık kategorilerine göre listelenmektedir.

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).

#### ***Desloratadin/Psödoefedrin***

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: İnsomnia

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, baş dönmesi

##### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Taşikardi, palpitasyon

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

Yaygın: Farenjit, dispne

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

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

Bilinmiyor: Döküntü, kaşıntı

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

Yaygın: Halsizlik

#### ***Desloratadin***

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, ödem ve anafilaksi gibi)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: İştah artışı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, baş dönmesi

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, hareket bozukluğu (distoni, tikler ve ekstrapiramidal semptomlar dahil), nöbet (bilinen bir nöbet bozukluğu olan ve olmayan hastalarda bildirilmiştir)

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

Yaygın: Farenjit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

### **Hepatobilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit

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

Yaygın: Halsizlik

### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Karaciğer enzim seviyelerinde (bilirubin dahil) yükselme

### ***Psödoefedrin***

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: İnsomnia

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans, baş dönmesi

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

Yaygın: Farenjit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

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

Bilinmiyor: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı durumunda absorbe edilmeyen ilacı uzaklaştırmak amacıyla standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

#### *Desloratadin*

Doz aşımı durumunda, absorbe edilmemiş etkin maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir. 45 mg'a kadar (klinik dozun 9 katı) desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, klinik yönden önemli herhangi bir etki gözlenmemiştir. Desloratadin hemodiyaliz ile elimine edilmemekte ve periton diyalizi ile elimine olup olmadığı bilinmemektedir.

#### *Psödoefedrin*

Diğer semptomimetik ajanlarda olduğu gibi aşırı doz semptomları baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, terleme, susuzluk, taşikardi, prekordiyal ağrı, kas zayıflığı ve gerginliği, anksiyete, insomni, irritabilite, huzursuzluk, tremor, konvülsiyonlar, palpasyon, hipertansiyon ve idrar zorluğunu kapsamaktadır. Birçok hastada delüzyon ve halüsinasyonlarla birlikte toksik psikoz gözlenebilmektedir. Bazı hastalarda kardiyak aritmileri, dolaşım yetmezliği, koma ve solunum yetmezliği gözlenebilmektedir. Konvülsiyonları kontrol edici ve solunum destekleyici ve koruyucu, kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde mide lavajı uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekli olabilir. İstenirse, psödoefedrin itrahını hızlandırmak için asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler

ATC kodu: R01BA

Etki mekanizması:

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

Desloratadin, yapılan *in vitro* çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. İnsan mast hücreleri ve bazofillerden IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımının inhibisyonu ve endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun inhibisyonu bu etkiler arasındadır. Bu gözlemlerin taşıdığı klinik önem, henüz doğrulanmayı beklemektedir. Desloratadin oral liyofilizat, yürütülen iki ayrı tek dozlu araştırmada iyi tolere edilmiş ve bu durum klinik laboratuvar bulguları, fizik muayeneler, vital bulgular ve EKG interval verileriyle belgelendirilmiştir. Ayrıca, desloratadin çok dozlu bir araştırmada iyi tolere edilmiştir.

Psödoefedrin adrenerjik reseptörler üzerinde doğru ve dolaylı etkileri olan bir semptomimetik ilaçtır. Psödoefedrin alfa ve beta adrenerjik etkiye ve merkezi sinir sistemi üzerinde bazı uyarıcı etkilere sahiptir. Psödoefedrinin semptomimetik etkisi nazal tıkanıklığın rahatlamasını sağlayan vazokonstriksiyon etki oluşturur.

**Klinik çalışmalar:**

İnsan histamin deri kabarcık çalışmalarında, desloratadin 5 mg tek doz ve tekrarlı doz uygulamalarını takiben 1 saat içinde antihistaminik etki gözlemlendiği ve bu etkinin 24 saat kadar sürebileceği belirtilmiştir. 28 gün boyunca 5 mg desloratadin tedavisi sonrası histamin ile indüklenen deride kabarcık taşifilaksisine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Histamin kabarcık testinde klinik açıdan anlamlılık bilinmemektedir.

Desloratadin ve psödoefedrin kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavi başlangıcında ve son doz alımından sonra 1-3 saat içerisinde EKG kayıtları alınmıştır. Tedavi başlangıcında ve sonunda alınan EKG'lerin çoğu normal bulunmuştur. Desloratadin ve psödoefedrin kombinasyon tedavisini takiben QTc aralığı da dahil olmak üzere hiçbir EKG parametresinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ventriküler hızdaki artışlar; kombinasyon tedavisi grubunda 7,1 bpm, psödoefedrin grubunda 6,4 bpm ve desloratadin grubunda ise 3,2 bpm olarak bulunmuştur. Normal erkek ve kadın gönüllülere 10 gün boyunca tek doz halinde 45 mg desloratadin uygulanmıştır. Çalışmada elde edilen tüm EKG'ler kardiyoloji uzmanları tarafından manuel olarak okunmuştur (kör tasarımı). Desloratadin tedavisi alan hastalarda maksimum kalp atım hızındaki ortalama artış plaseboya oranla 9,2 bpm olmuştur. Kalp atım hızı için QT aralığı (QTc) Bazett' ve Fridericia yöntemi ile düzeltilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, desloratadin kullanan hastalarda Bazett yöntemine göre 8,1 ms, Fridericia yöntemine göre 0,4 ms'lik ortalama artış gözlenmiştir. Klinik açıdan ilgili herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### *Desloratadin*

#### Emilim:

Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyona yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır. Desloratadinin terminal faz yarılanma ömrü yaklaşık 27 saattir. Desloratadinin birikim derecesi, yarılanma ömrü (yaklaşık 27 saat) ve günde tek doz



uygulama sıklığı ile uyumludur. Desloratadinin biyoyararlanımı 5 ile 20 mg aralığında doz ile orantılıdır. Yiyecekler desloratadin oral liyofilizatın EAA ve  $C_{maks}$  değerlerini etkilemez; ancak yiyecekler desloratadinin  $T_{maks}$  değerini 2,5'ten 4 saate, 3-OH-desloratadinin  $T_{maks}$  değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Aynı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

#### Dağılım:

Desloratadin plazma proteinlerine orta derecede (%82–%87) bağlanır. 14 gün süreyle günde tek doz (5 mg ile 20 mg) desloratadin uygulamasını takiben, klinik olarak önem taşıyan herhangi bir ilaç birikim belirtisi bulunmamıştır.

#### Biyotransformasyon:

Desloratadin metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'ü in-vivo ortamda inhibe etmez ve in vitro çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini ayrıca P-glikoprotein substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir. Sağlıklı erişkin olgularda tablet formülasyonu ile yürütülen birçok-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 pediyatrik (%6) olgularda karşılaştırılabilir nitelikte ve siyahlarda (erişkinler %18, pediyatrik olgular %16) beyazlara (erişkinler %2, pediyatrik olgular %3) kıyasla daha yüksektir; ancak bu olgulardaki güvenlilik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

#### Eliminasyon:

Desloratadinin ortalama eliminasyon yarılanma 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 yarılanma ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması,  $^{14}C$ -desloratadin dozunun yaklaşık %87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak üzere dışkıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir.

Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin  $T_{maks}$  ve eliminasyon yarılanma ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

### *Psödoefedrin*

#### Emilim:

Psödoefedrin gastrointestinal yoldan hızlı ve tam olarak emilir. Erkeklerde 180 mg oral doz uygulamasını takiben yaklaşık 2 saat sonra tepe plazma konsantrasyonu 500-900 ng/ml olarak belirlenmiştir.

#### Dağılım:

Psödoefedrin vücutta hızlı bir şekilde dağılır; dağılım hacmi 2-3 L/kg'dır.

#### Biyotransformasyon:

Psödoefedrin monoamin oksidazlar ile metabolizasyona dirençlidir. Psödoefedrin, karaciğerde N-demetilasyon yoluyla aktif bir metabolit olan norpsödoefedrine kısmen metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Psödoefedrin yüksek oranda idrar yolu ile elimine edilmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-8 saat olmakla birlikte pH'a bağlıdır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Psödoefedrin 1-800 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusal farmakokinetik göstermiştir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaş:

Çoklu doz desloratadin uygulamasını takiben, gençlere (< 60 yaş) göre yaşlılarda  $C_{maks}$  ve EAA değeri %20 daha yüksek gözlenmiştir. Total vücut klerensi her iki grupta aynıdır. Yaşlılarda ( $\geq 65$  yaş) desloratadin ortalama plazma yarılanma ömrü 33,7 saattir. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda 3-hidroksidesloratadin farmakokinetik profili değişmemiştir. Yaşla ilişkili bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin+8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen  $t_{1/2}$  sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görünen total vücut klerensi (Cl/F) sağlıklı gönüllülerdeki değer 0,8 katı olmuştur ve görünen dağılım hacmi ( $V_d/F$ ) değişmemiştir.

#### Cinsiyet:

Desloratadin ile 14 gün boyunca tedavi edilen kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların %10 ve %3 oranında daha yüksek desloratadin  $C_{maks}$  ve EAA değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. 3-hidroksidesloratadin  $C_{maks}$  ve EAA değerleri de kadınlarda erkeklere oranla sırasıyla %45 ve %48 oranında daha yüksektir. Ancak, bu belirgin farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Cinsiyete yönelik psödoefedrin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

### Irk:

14 günlük desloratadin tedavisini takiben desloratadin  $C_{maks}$  ve EAA değerleri beyaz ırka mensup kişilerle karşılaştırıldığında siyahlarda sırasıyla %18 ve %32 daha yüksek gözlenmiştir. Beyazlarla karşılaştırıldığında, siyahlarda 3-hidroksidesloratadin  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Irka yönelik psödoefedrin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyalize bağlı olan hastalarda tek doz 7,5 mg desloratadin oral alımını takiben farmakokinetik değerlendirme yapılmıştır. Hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 1,2 ve 1,9 kat artmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği veya hemodiyalize bağlı olan hastalarda  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 1,7 ve 2,5 kat artmıştır. Desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin hemodiyaliz ile çok az miktarda atılmaktadır; plazma proteinlerine bağlanma oranları böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir.

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve karaciğer fonksiyonları normal olan olgularda tek doz desloratadin oral alımını takiben hepatik yetmezliği olan hastalarda EAA değeri yaklaşık olarak 2,4 kat artmıştır. Desloratadin oral klerensi hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda %37, %36 ve %28 gözlenmiştir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda desloratadin ortalama eliminasyon ömründe artış gözlenmiştir.

### Çocuklarda ve adolesanlarda:

Desloratadinin 2-5 veya 6-11 yaşındaki çocuklardaki farmakokinetik profilinin ergen ( $\geq 12$  yaşı) ve yetişkinlerde (19-70 yaşı) gözlenen farmakokinetik profile benzer olduğu belirtilmiştir. 112 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan geniş ölçekli, açık etiketli çalışmada 5 mg desloratadinin çoklu doz farmakokinetiği üzerine yaşı önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

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

Farelerde 2 yıllık diyetssel bir çalışmada, erkek ve dişilere 16 mg/kg/gün ve 32 mg/kg/gün desloratadin verilmiştir ve tümör insidansında anlamlı artış görülmemiştir. Desloratadinle gerçekleştirilen genotoksik çalışmalarda, ters mutasyon testinde (*Salmonella/E.coli* memeli mikrozom bakteriyel mutajenite testi) veya kromozomal aberasyonla gerçekleştirilen 2 çalışmada genotoksik potansiyel kanıtı bulunmamıştır (insan periferel kan lenfosit klastojenite denemesi ve fare kemik iliği mikronükleus çalışması). Desloratadinin farelerde 24 mg/kg/gün doza kadar dişi fertilitesi üzerine etkisi olmamıştır (tahmini desloratadin ve desloratadin metaboliti maruziyeti insanlarda günlük olarak önerilen dozu ile gözlenen EAA değerinin yaklaşık 130 katı). Desloratadin 3 mg/kg/gün oral dozda ratlarda fertilité üzerine etki yapmamıştır (tahmini desloratadin ve desloratadin metaboliti maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral doz ile gözlenen EAA değerinin yaklaşık 8 katıdır). Desloratadinin 48 mg/kg/gün doza kadar sıçanlarda (tahmini desloratadin ve desloratadin metabolitleri maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral doz ile gözlenen EAA değerinin 210 katı) ve 60 mg/kg/gün (tahmini

desloratadin maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral dozda insanlardaki EAA değerinin 230 katı) doza kadar tavşanlarda teratojenik olmadığı belirtilmiştir.

Desloratadin loratadinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda, desloratadin temasıyla kıyaslanabilir düzeylerdeki desloratadin ve loratadinin toksisite profilleri arasında kalitatif ya da kantitatif farklılıklar bulunmadığı ortaya konulmuştur. Desloratadin ile elde edilen klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesine yönelik konvansiyonel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Ağızda dağılan tablet ile yürütülen klinik öncesi ve klinik irritasyon çalışmalarının toplu analizinde, bu formülasyonun klinik kullanımda lokal irritasyon riski taşımadığı saptanmıştır. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen çalışmalarda karsinojenik potansiyelin bulunmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlarla gerçekleştirilen bir çalışmada dişi sıçanlara insanlar için önerilen günlük dozun 7 katı, erkek sıçanlara insanlar için önerilen günlük dozun 35 katı sistemik psedofedrin uygulanmış ve fertilitede negatif etki oluşturmamakla birlikte, fetal morfolojik gelişmeyi ve sağkalımı etkilememiştir. Sıçanlara ve tavşanlara sırasıyla insanlar için önerilen günlük dozun 50 katı ve 35 katı sistemik psedofedrin uygulaması teratojenik etki oluşturmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum hidrojen karbonat

Sitrik asit

Mannitol

Povidon

Maltitol

Sukraloz (E 955)

Böğürtlen aroması

Polietilen glikol

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

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

20 efervesan tablet plastik tüp, silikajelli kapak ambalaj 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0850 201 23 23

Faks: 0212 481 61 11

E-mail: info@celtisilac.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

240/79

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

İlk ruhsat tarihi: 27.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2018

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**