

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXDUAL 5 mg /10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg

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

Yardımcı maddeler:

Laktoz Granül 91,20 mg

Laktoz Monohidrat 151,30 mg

Kroskarmelloz sodyum 6,00 mg

Sodyum ve laktoz uyarısı için ayrıca 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

FİXDUAL, bir tarafı sarı, diğer tarafı beyaz-açık sarı, yuvarlak, bikonveks çift katlı şeffaf film tabletlerdir.

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:

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

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

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

Kullanım süresi şikayetlerin türüne, süresine ve seyrine bağlıdır. Saman nezlesi için 3-6 hafta; kısa süre polene maruz kalma durumunda ise bir haftalık bir süre genellikle yeterli olmaktadır. İntermittan alerjik rinit (semptomların haftada 4 günden daha az ya da 4 haftadan

daha kısa süreyle var olması) hastanın öyküsü değerlendirilerek, bu öykü doğrultusunda FİXDUAL 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.

Uygulama şekli:

FİXDUAL, ağız yoluyla, bir miktar su ile birlikte ve bölünmeden alınmalıdır. FİXDUAL' in aç veya tok karına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

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

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar için doz ayarlaması

Grup	Kreatinin klerensi (ml/dakika)	Dozaj ve sıklığı
Normal	≥ 80	Günde 5 mg levosetirizin
Hafif	50-79	Günde 5 mg levosetirizin
Orta	30-49	Her 2 günde 5 mg levosetirizin
Ciddi	< 30	Her 3 günde 5 mg levosetirizin
Böbrek rahatsızlığının son evresi Diyaliz hastaları	< 10	Kontrendikedir

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

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda 15 yaşından küçük çocuklarda etkinlik ve güvenirliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonlarda orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir ("Böbrek/Karaciğer yetmezliği" bölümüne bakınız.).

Diğer astım tedavileriyle birlikte FİXDUAL ile tedavi

FİXDUAL hastanın var olan tedavisine eklenebilir.

Birlikte uygulanan tedavilerde dozun azaltılması

Bronkodilatörlerle tedavi:

Tek bronkodilatör kullanımı ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastaların tedavi rejimine FİXDUAL eklenebilir. Klinik yanıt alındığında (genellikle ilk dozdan sonra) hastanın bronkodilatör tedavisi tolere edildiği kadar azaltılabilir.

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda FİXDUAL 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. Bazı hastalarda inhale kortikosteroidlerin yerine hemen FİXDUAL tedavisine başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İçeriğindeki maddelerin herhangi birine ya da piperazin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendike olmakla beraber;

- Kreatinin klerensi 10 ml/dakika'dan az olanlarda,
- İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Emzirme döneminde,
- Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir hereditör bozuklukları olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Mevcut film tabletlerin farmasötik şekli doz ayarlamasına imkan tanımadığından, FİXDUAL' in 15 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar, FİXDUAL içinde yer alan levosetirizinin önerilen dozlarda kullanıldığında, zihinsel dikkati, reaksiyonları veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkarmamıştır. Ancak, levosetirizin kullanan bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, tavsiye edilen dozu aşmamalı ve ilaca verdikleri tepkileri dikkate almalıdırlar.

FİXDUAL duyarlı hastalarda, alkol veya diğer Santral Sinir Sistemi (SSS) baskılayıcı ilaçlarla birlikte kullanıldığında ilave bir uyanıklık azalması ve performans düşüklüğüne sebep olabilir. FİXDUAL' in akut astım ataklarının tedavisindeki etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle akut astım ataklarını tedavi etmek için kullanılmamalı; hastalara uygun ilaçlarla tedavi önerilmelidir. Akut alevlenmeler sırasında FİXDUAL tedavisine devam edilebilir.

Birlikte verilen inhale kortikosteroidin dozu tıbbi denetim altında kademeli olarak azaltılabilirse de, oral veya inhale kortikosteroid tedavisi aniden kesilerek yerine FİXDUAL başlanmamalıdır. Aspirine duyarlılığı olduğu bilinen hastalar, FİXDUAL kullanırken aspirin veya non-steroidal antiinflatuvar ajanların kullanımından kaçınmalıdır.

Eozinofili

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

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

Laktoz uyarısı

Her bir FİXDUAL 5 mg/10 mg tablette 91.20 mg laktoz granül ve 151.30 mg laktoz monohidrat vardır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile bağlantılı etkileşimler

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Levosetirizin ile yapılmış bir etkileşim çalışması yoktur; ancak aynı kökten gelen madde olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikle ilgili advers etkileşimlerin olmadığı gösterilmiştir (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile). Teofilin (günde bir kez 400mg) ve setirizin ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiştir; ancak teofilinin özelliklerinde bir değişiklik olmamıştır. Ritonavir (günde iki defa 600mg) ve setirizin (10 mg/gün) bir çoklu doz çalışmasında setirizine maruz kalma miktarı %40 artarken, ritonavirin özelliklerinde bir

değişiklik olmamıştır. Yemeklerle birlikte alındığında levosetirizinin emilen miktarı azalmamakta, fakat emilimi yavaşlamaktadır.

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Montelukast astımın profilaktik ve kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedaviler ile birlikte uygulanabilir. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozunun aşağıdaki ilaçların farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi saptanmamıştır:

Teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil östradiyol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Fenofibrat ile birlikte kullanıldığında montelukast plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) yaklaşık %40 oranında azalmıştır. Montelukast CYP 3A4 ile metabolize olduğundan fenitoin, fenobarbital, rifampisin ile beraber verildiğinde plazma değerlerinde gözle görülür bir azalma görülür.

İn vitro çalışmalar montelukastın bir CYP 2C8 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Montelukast başlıca CYP 2C8 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 ek bilgiler mevcut değildir.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

FIXDUAL' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

Laktasyon dönemi

FIXDUAL, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçan ve tavşanlarda sırasıyla 200 ve 120 mg/g'a kadar olan oral dozlarda levosetirizinin teratojenik olmadığı tespit edilmiştir (İnsanlarda mg/m² esasına göre günlük önerilen maksimum oral dozların yaklaşık 320 ve 390 katı).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FIXDUAL' in içeriğindeki etkin maddelerden biri olan levosetirizine dair karşılaştırmalı yapılan klinik çalışmalarda, önerilen dozlarda zihinsel uyanıklığı, araç kullanma reaktivitesini veya yeteneğini azaltmadığını ortaya koymuştur. Bununla beraber levosetirizinden dolayı bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Doktorların hastaları bu yönde uyarmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi FIXDUAL' in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Levosetirizin

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, baş ağrısı, yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Klinik çalışmalardan elde edilmiş yukarıdakilere ilaveten, ilacın pazara sunulmasını takiben aşağıda listelenen advers etkiler bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Bulantı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok, aşırı duyarlılık

Araştırmalar

Çok seyrek: Kilo artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Montelukast

Montelukast genellikle iyi tolere edilir. Çoğunlukla hafif olan yan etkiler genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Montelukast ile bildirilen yan etki insidansı plasebo ile benzerdir. Uzun süreli tedavilerde advers etki profilinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

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

Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, diş ağrısı, gastroenterit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: İsilik

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Zayıflık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: ateş, nezle benzeri semptomlar, travma

Mevsimsel alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Pereniyal alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Epistaksis

Araştırmalar

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyimi: Pazarlama sonrası kullanıma bağlı olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker ve çok ender olarak hepatik eozinofilik infiltrasyon), rüya anormallikleri ve

halüsinasyonlar, davranış değişiklikleri, uyuklama, psikomotor hiperaktivite (iritabilite, agresif davranışları içeren ajitasyon, huzursuzluk ve tremor), depresyon, uykusuzluk, parestezi/hipoestezi ve çok ender nöbet; artralji, kas krampları dahil miyalji; kanama eğiliminde artış, çürümeye; palpasyon; ödem; bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve çok nadir olarak pankreatit. Çok nadir olarak kolestatik hepatit, hepatoselüler karaciğer hasarı ve karışık tip karaciğer hasarı montelukast kullanımı ile raporlanmıştır.

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

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

FIXDUAL ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Levosetirizin

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

Montelukast

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Piperazin türevleri ve lökotrien reseptör antagonisti kombinasyonu
ATC kodu: R06AK.

Levosetirizin

Setirizinin (R) enantiyomeri olan levosetirizin, piperazin türevi, güçlü ve selektif bir periferik H1 -reseptör antagonistidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarım dozdaki levosetirizinin, hem ciltte hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. 5mg levosetirizin, histamin-kaynaklı kabarıklık ve kızarıklıklarda 10 mg setirizine benzer inhibisyon göstermektedir. Levosetirizinin eozinofillerin cilt ve

akciğer hücrelerine transmigrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Levosetirizinin Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1(Vascular cell adhesion molecule-VCAM-1) salınımını inhibe ettiği, damar geçirgenliğini düzenlediği ve eozinofil migrasyonunun azalttığı gösterilmiştir. EKG çalışmalarında, levosetirizinin QT intervali üzerinde etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.

Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT₁) reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği, ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin 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 CysLT₁ reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya (i-adrenerjik reseptör gibi farmakolojik bakımdan önemli diğer havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistik aktivite göstermeksizin CysLT₁ reseptöründe LTC₄, LTD₄ ve LTE₄'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

Levosetirizin /Montelukast

Persistent alerjik rinitli 20 hastada 2 koldan 32 hafta randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. 20 hasta 10mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün levosetirizin ya da plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlere ayrılmıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerinde (SEM) bakılarak plasebo alan hastalarda skor 1.78, levosetirizin alan hastalarda skor 1.38, montelukast alan hastalarda skor 1.36 ve montelukast/levosetirizin alan hastalarda skor 1.26 ölçülmüştür. Montelukastın levosetirizin ile kombine olarak verilmesi monoterapilere kıyasla persistent alerjik rinitli hastalarda daha iyi etkiler sağlamıştır.

Persistent alerjik rinitli hastalar levosetirizin montelukastla tek ya da kombine olarak 6 haftalık tedaviye alınmıştır. 20 hasta 10mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün levosetirizin yada plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Hastalarda 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 7.95 +/- 0.68 iken levosetirizinle 3.02 +/- 0.64, montelukastla 3.44 +/- 0.55 ve montelukast/levosetirizin ile kombine kullanımda 2.14 +/- 0.39 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüş en iyi montelukastın levosetirizin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Levosetirizin

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilir.

Dağılım:

Levosetirizin plazma doruk derişimine 0,9 saat sonra ulaşmaktadır. Durağan hale iki gün sonra gelir. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

Levosetirizinin insanlarda metabolizasyon oranı dozun %14'ünden azdır.

Eliminasyon:

Levosetirizinin yetişkinlerdeki plazma yarılanma süresi, $7,9 \pm 1,9$ saattir. Levosetirizin ve metabolitleri %85,4 oranında idrar yoluyla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyon aracılığıyla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Montelukast

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Montelukast kapsamlı bir şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin kararlı durum plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı in

vitro çalışmalar, sitokrom P450 3A4 ve 2C9'un montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (rneğin; ketokonazol, eritromisin) ve 2C9 inhibitörlerinin (rneğin; flukonazol) montelukast farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmamıştır. İn vitro çalışmalarda terapötik plazma konsantrasyonlarındaki montelukast sitokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6'yı inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Plazma eliminasyon yarı ömrü ise 2.7-5.5 saattir. Montelukast farmakokinetiği 50 mg oral dozlara kadar hemen hemen doğrusaldır. Günde 1 kez 10 mg günlük dozu ile ana ilaçta az miktarda (%14) birikme mevcuttur.

Hastalardaki karakteristik zellikler

Pediyatrik hastalar:

Levosetirizinin yarı ömrü, yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha kısadır.

Yaşlı hastalar:

Levosetirizin dozu yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun durumuna göre ayarlanmalıdır ("4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne bakınız.).

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

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Levosetirizinin orta veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hem dozaj hem de uygulama sıklığı azaltılmalıdır ("4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne bakınız.). Montelukast ve metabolitleri idrardan atılmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda özel doz ayarlaması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Levosetirizin esas olarak değişmeden böbrekler tarafından atıldığı için tek başına karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda levosetirizin klerensinin anlamlı derecede azalması muhtemel değildir ("4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne bakınız.).

Montelukast yaşlılarda veya hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9).

Özel hasta grupları:

Yaşlılarda veya hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9). Montelukast ve metabolitleri idrardan atılmadığı

için renal yetmezliği olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda özel doz ayarlaması önerilmemektedir.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Levosetirizin

Preklinik veriler etkin madde levosetirizin için; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinogenik potansiyel ve üreme toksikolojisi ile ilgili geleneksel çalışmaların temelinde insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya çıkartmamıştır.

Montelukast

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, ALT'da, glukozda, fosforda ve trigliseridlerde minör serum biyokimyasal değişimleri gözlenmiştir. Hayvanlarda toksisitenin belirtisi tükürük atılımında artış, gastrointestinal semptomlar ve iyon dengesizliğidir. Bu klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 17 katından daha büyük dozlarında görülür. Maymunlarda, 15mg/kg/gün dozlarında yan etkiler meydana gelmiştir (klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 232 katından daha fazla). Hayvan çalışmalarında, montelukast fertilitiyi etkilemez. Tavşanlar ile yapılan çalışmalarda, tamamlanmamış osifikasyonun daha büyük insidansının klinik dozda görülen sistemik maruz kalmadan 24 kat daha fazla olduğu görülür. Farelerde anormallikler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz (Tip 112)
Poloksamer 188 (Mikronize)
L-Hidroksipropilselüloz LH 11
Laktoz Granül
Kroskarmelloz sodyum
Sarı demir Oksit
Magnezyum Stearat
Laktoz Monohidrat
Hidroksipropilselüloz – L FP
Mikrokristalin Selüloz (Tip 102)
Kolloidal silikondioksit(200)
Magnezyum Stearat

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 saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu- Alu blisterde 30,60 ve 90 tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

243/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ