

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AXİVOL PLUS 2.5 mg / 60 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Desloratadin	2,5 mg
Psödoefedrin hidroklorür	60 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat	405,6 mg
Sodyum Karbonat	93,75 mg
Sodyum Sitrat Dihidrat	0,65 mg
Mannitol SD 200	200 mg
Mannitol	120 mg
Sukraloz	30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

AXİVOL PLUS 2.5 mg / 60 mg efervesan tablet beyaz renkte yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulma sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

AXİVOL 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 AXİVOL PLUS kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

AXİVOL PLUS 12 yaş altı çocuk popülasyonunda endike değildir.

Geriatrik 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

AXİVOL 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
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyon
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliği kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

AXİVOL 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 AXİVOL PLUS kullanımından kaçınılmalıdır.

Ayrıca bu ürün yardımcı madde olarak sukraloz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablet 6,59 mmol (151,78 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

AXİVOL PLUS'ın içerisinde bulunan mannitol miktarı 10 g'dan az olduğu için mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)

Psödoefedrin içeren ilaçların kullanımıyla PRES ve RCVS vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Risk, şiddetli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyon veya şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmaktadır (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen semptomların ortaya çıkması halinde psödoefedrin kullanımı bırakılmalı ve acilen tıbbi yardım alınmalıdır; ani şiddetli baş ağrısı veya gök gürültüsü tarzında baş ağrısı (kısa sürede başlayan ve çok kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan baş ağrısı), mide bulantısı, kusma, konfüzyon, nöbet ve/veya görme bozuklukları. Bildirilen PRES ve RCVS vakalarının çoğu ilacın kullanımının bırakılması ve uygun tedavi uygulamasının ardından düzelmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 AXİVOL 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 semptomimetikler 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.

Sitokram P4503A4 inhibitörleri

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile ketokonazol, eritromisin veya azitromisin 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 AXİVOL 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 uyku bozukluğu 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 ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); 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, palpasyon

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

Bağıışıklık 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

Bilinmeyen: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4), geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm4.4)

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 diürezisi veya diyaliz yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler

ATC kodu: R01BA

Etki mekanizması:

Desloratadin selektif periferik histamin H₁-reseptör antagonisti aktivite gösteren, sedasyon yapmayan, uzun etkili bir histamin reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine geçişinin olmaması nedeniyle, periferik histamin H₁-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 sempatomimetik ilaçtır. Psödoefedrin alfa ve beta adrenerjik etkiye ve merkezi sinir sistemi üzerinde bazı uyarıcı etkilere sahiptir. Psödoefedrinin sempatomimetik 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 taşıfilaksisine 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. Ayrı 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 desloratadin 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 güvenlik 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 (≥ 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 değerin 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.

İrk:

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.

İrka 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 (≥ 12 yaş) ve yetişkinlerde (19-70 yaş) gözlenen farmakokinetik profiline benzer olduğu belirtilmiştir. 112 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan geniş ölçekli, açık etiketli çalışmada 5 mg desloratadinin çoklu doz farmakokinetiği üzerine yaştan önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 iliğı 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 yürütölen 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 dişı 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 yürütölen klinik öncesi ve klinik irritasyon çalışmalarının toplu analizinde, bu formölasyonun klinik kullanımda lokal irritasyon riski taşımadığı saptanmıştır. Desloratadin ve loratadin ile yürütölen 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 psödoefedrin uygulanmış ve fertilitéde 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 psödoefedrin uygulaması teratojenik etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit

Sodyum Hidrojen Karbonat

Sodyum Karbonat

Sodyum Sitrat Dihidrat
Mannitol SD 200
Mannitol
Sukraloz
Portakal Aroması
Makrogol (PEG 8000)
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 efervesan tablet plastik PP tüp ve silika jel içeren LDPE kapak 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467 Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2016/413

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ