

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONT 2,5 mg/4 mg çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür	2,5 mg
Montelukast sodyum	4,157 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E 951)	1,8 mg
Kroskarmelloz sodyum	16 mg
Sodyum hidrojen karbonat	25 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.	

3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti.

Pembe ve beyaz çift katmanlı oval, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 .Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

15 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkinler: Günde bir kez iki adet LEVONT 2,5 mg/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

2-14 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet LEVONT 2,5 mg/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

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

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

İntermittan alerjik rinit (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler) hastalığa ve öyküye göre tedavi edilir; belirtiler geçtiğinde tedavi kesilebilir ve belirtiler tekrar görüldüğünde tedaviye yeniden başlanabilir.

Persistan alerjik rinitte (haftada 4 günden fazla ve 4 haftadan uzun süren belirtiler), hastanın, alerjenlere maruz kaldığı dönem boyunca tedavinin sürdürülmesi önerilir.

Uygulama şekli:

LEVONT, ağız yoluyla çiğnenerek alınır.

LEVONT aç veya tok karına alınabilir.

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

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

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

Böbrek Fonksiyonları Bozuk olan Hastalar İçin 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
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendikedir

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak uyarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Ancak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır.

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

Pediyatrik popülasyon:

LEVONT'un 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

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 LEVMONT ile tedavi

İnhale kortikosteroidler: İn hale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β 2-agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde LEVMONT tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak inhale kortikosteroidler aniden kesilerek LEVMONT ile tedavi başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- LEVMONT, levosetirizine, montelukasta veya tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine ya da setirizin, hidroksizin, piperazin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) 15 mL/dk'nın altında olan (diyaliz tedavisi gerektiren) son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.
- LEVMONT, aynı aktif madde olan montelukast içeren diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Levosetirizin üriner retansiyon riskini artırabileceğinden, üriner retansiyonun (örn., omurilik lezyonu, prostatik hiperplazi) presdipozan faktörleri bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Levosetirizin idrar retansiyonuna yatkınlığı olan hastalarda (örn. spinal kord lezyonu, prostatik hiperplazi) idrar retansiyonu riskini artırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Levosetirizin nöbetleri şiddetlendirebileceğinden epilepsili hastalarda ve konvülsiyon riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Alerji deri testlerine yanıt antihistaminikler tarafından inhibe edilir ve uygulamadan önce wash-out period (3 günlük arınma süresi) gerekir.

Levosetirizin kesildiğinde, tedavi öncesinde mevcut olmasa bile prurit gelişebilir. Bu semptomlar kendiliğinden düzelebilir. Bazı durumlarda, semptomlar şiddetli olabilir ve tedaviye yeniden başlanmasını gerektirebilir. Tedaviye yeniden başlandığında semptomların ortadan kalkması beklenir.

Hastalara LEVMONT'u akut astım ataklarının tedavisi için hiçbir zaman kullanmamaları ve kendi olağan kurtarıcı ilaçlarını bu amaçla kullanmak üzere kolayca erişebilecekleri bir yerde göz önünde tutmaları gerektiği söylenmelidir.

Akut bir atak yaşandığında kısa etkili inhale bir beta-agonist kullanılmalıdır. Hastalar kısa etkili beta-agonistlerin normalden daha fazla inhalasyonuna ihtiyaç duyduklarında mümkün olan en kısa sürede doktorlarına başvurmalıdır.

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

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

Nöropsikiyatrik olaylar

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 LEVONT tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (Bkz. bölüm 4.8).

Montelukast kullanan tüm yaş gruplarında davranış değişiklikleri, depresyon ve intihar eğilimi gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi kesilmediği takdirde semptomlar ciddi olabilir ve devam edebilir. Bu nedenle tedavi sırasında nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkarsa montelukast ile tedavi kesilmelidir. Hastalara ve/veya bakıcılara nöropsikiyatrik olaylara karşı dikkatli olmalarını tavsiye ediniz ve hastaların davranışlarında bu değişiklikler meydana gelirse doktorlarını bilgilendirmelerini söyleyiniz.

Eozinofilik durumlar

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

Montelukast tedavisi, aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınma gereğini ortadan kaldırmaz.

Yardımcı madde uyarısı

Bu tıbbi ürün, aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Bu tıbbi ürün, her çiğneme tableti başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile bağlantılı etkileşimler

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicilerle yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin olmadığı gösterilmiştir (psödoefedrin, antipirin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile). Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir.

LEVONT gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Rasemat setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer Santral Sinir Sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe (-%11) azalmıştır.

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler

Montelukast astım profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte uygulanmıştır. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozu aşağıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır:

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

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

İn vitro çalışmalar montelukastın CYP 2C8'in güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Ancak montelukast ve rosiglitazonu (esas olarak CYP 2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünleri temsil eden bir araştırma substratı) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri montelukastın CYP 2C8'i *in vivo* koşullarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, montelukastın bu enzim tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn., paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

İn vitro çalışmalar, montelukastın CYP 2C8'in ve daha az önemli ölçüde 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozilin (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) yer aldığı bir klinik ilaç-ilâç etkileşimi çalışmasında, gemfibrozil, montelukastın sistemik maruziyetini 4,4 kat artırmıştır. Gemfibrozil veya diğer güçlü CYP 2C8

inhibitörleriyle birlikte uygulandığında montelukastın rutin doz ayarlaması gerekmez, ancak hekim advers reaksiyonlarda artış potansiyelinin farkında olmalıdır.

In vitro verilere dayanarak, CYP 2C8'in daha az etkili inhibitörleri (örn. trimetoprim) ile klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Montelukastın, CYP 3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulanması, montelukastın sistemik maruziyetinde anlamlı bir artışa yol açmamıştır.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

LEVONT'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde levosetirizinle yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir. Levosetirizinin rasematı olan setirizin için, 1000'den fazla gebelik sonucu içeren geniş veri seti, malformatif ya da fetö/yenidoğan toksisitesi göstermemektedir. Hayvan çalışmalarında gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etki saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda majör doğum kusurlarını değerlendiren montelukast kullanımına ilişkin yayınlanmış prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen mevcut veriler, ilaçla ilişkili bir risk ortaya koymamıştır. Mevcut çalışmalarda, küçük örneklem büyüklüğü, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları gibi metodolojik sınırlamalar bulunmaktadır.

LEVONT gebelik döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda montelukastın süte atıldığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Montelukastın ve/veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin insan sütüne geçmektedir; dolayısıyla levosetirizinin de insan sütüne geçmesi muhtemeldir. Emzirilen bebeklerde levosetirizin ile

ilişkili advers reaksiyonlar görülebilir. Bu nedenle, emziren kadınlara levosetirizin reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

LEVOMONT'u emziren kadınların kullanması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Levosetirizin için klinik veri mevcut değildir.

Dişi sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında montelukastın 200 mg/kg oral dozu (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 70 katıydı) fertilite ve fecondite (doğurganlık) göstergelerinde azalmalara yol açmıştır. 100 mg/kg (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 20 katıydı) oral dozda dişilerde fertilite veya fecondite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Montelukast 800 mg/kg'a (hesaplanan maruz kalım önerilen maksimum günlük oral dozda erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 160 katıydı) kadar oral dozlarda erkek sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

LEVOMONT'un insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Montelukastın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, bazı kişilerde uyusukluk veya baş dönmesi bildirilmiştir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar, levosetirizin önerilen dozlarda zihinsel uyanıklığı, araç kullanma reaktivitesini veya yeteneğini azaltmadığını ortaya koymuştur. Bununla beraber levosetirizin tedavisi altında iken bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir.

Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi LEVOMONT'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Her bileşen hakkında ilave bilgi

Levosetirizin

12 yaş üstü yetişkinler ve ergenler

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg grubundaki hastaların %15,1'inde, plasebo grubundaki hastaların %11,3'ünde en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür. Bu advers ilaç reaksiyonlarının %91,6'sı hafif ila orta şiddettedir.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı, levosetirizin 5 mg ile %1,0 (9/935); plasebo ile %1,8 (14/771) idi.

Levosetirizin ile yapılan klinik çalışmalarda 935 gönüllü, tavsiye edilen 5 mg'lık günlük dozu almıştır. Levosetirizin 5 mg ya da plasebo alan hastalarda elde edilen bu verilerde, %1 ya da

daha fazla oranda (yaygın: $\geq 1/100$, $< 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Advers etki	Plasebo (n=771)	Levosetirizin 5 mg (n=935)
Baş ağrısı	25 (%3,2)	24 (%2,6)
Somnolans	11 (%1,4)	49 (%5,2)
Ağız kuruluğu	12 (%1,6)	24 (%2,6)
Yorgunluk	9 (%1,2)	23 (%2,5)

Ayrıca istenmeyen etkilerin yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), sıklığında asteni veya karın ağrısı gözlemlenmiştir.

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonlarının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (%8,1) plaseboya göre (%3,1) daha sıktır.

Pediyatrik Popülasyon

Yaşları 6-11 ay ve 1 yaş ile 6 yaştan küçük pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmalarda, 159 gönüllüye sırasıyla 2 hafta boyunca günlük 1,25 mg ve günde iki kez 1,25 mg levosetirizin verilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı	Plasebo (n=83)	Levosetirizin (n=159)
Gastrointestinal Hastalıklar		
Diyare	0	3 (%1,9)
Kusma	1 (%1,2)	1 (%0,6)
Konstipasyon	0	2 (%1,3)
Sinir Sistemi Hastalıkları		
Somnolans	2 (%2,4)	3 (%1,9)
Psikiyatrik Hastalıklar		
Uyku bozuklukları	0	2 (%1,3)

1 haftadan daha az ile 13 haftaya kadar değişen çeşitli periyotlarda 5 mg levosetirizine maruz kalan yaşları 6-12 yaş arasındaki çocuklarda çift kör plasebo kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Advers Etki	Plasebo (n=240)	Levosetirizin 5 mg (n=243)
Baş ağrısı	5 (%2,1)	2 (%0,8)
Somnolans	1 (%0,4)	7 (%2,9)

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığında göre verilmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan (≥ 1.000 ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Başışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Agresyon, ajitasyon, halüsinasyon, depresyon, insomnia, intihar düşüncesi, kabus görme

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Konvülsiyon, parestezi, baş dönmesi, senkop, titreme, disgözi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), eklem ağrısı (artralji)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Levosetirizinin kesilmesini takiben pruritus (kaşıntı) bildirilmiştir.

Montelukast

Persistan astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4.000 ergen ve erişkin hastada
- 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1.750 pediatrik hastada
- 4 mg çiğneme tabletleri 2-5 yaş arasındaki 851 pediatrik hastada

İntermittant (aralıklı) astım hastalarında yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir.

- 4 mg granül ve çiğneme tabletleri 6 ay-5 yaş arasındaki 1.038 pediatrik hastada

Klinik çalışmalarda aşağıdaki ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar, montelukast ile tedavi edilen hastalarda yaygın olarak ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı	15 yaş ve üzeri yetişkin ve ergen hastalar (iki 12 haftalık çalışma; n=795)	6 ila 14 yaş arası Pediatrik Hastalar (bir 8 haftalık çalışma; n=201) (iki 56 haftalık çalışma; n=615)	2 ila 5 yaş arası Pediatrik Hastalar (12 haftalık bir çalışma; n=461) (bir 48 haftalık çalışma; n=278)
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı	baş ağrısı	
Gastrointestinal hastalıklar	karın ağrısı		karın ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			susuzluk

Klinik çalışmalarda sınırlı sayıda hasta ile yapılan uzun süreli tedavide yetişkinlerde 2 yıla kadar, 6-14 yaş arası pediatrik hastalarda ise 12 aya kadar güvenlik profili değişmemiştir.

Toplamda, 2-5 yaş arası 502 pediatrik hasta en az 3 ay, 338 hasta 6 ay veya daha uzun süre ve 534 hasta 12 ay veya daha uzun süre montelukast ile tedavi edildi. Uzun süreli tedavide, bu hastalarda da güvenlik profili değişmedi.

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen advers reaksiyonlar, Sistem Organ Sınıfı ve spesifik Advers Reaksiyonlara göre aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak tahmin edilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık*
Enfeksiyonlar ve enfatasyonlar	üst solunum yolu enfeksiyonu †	Çok Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	artan kanama eğilimi	Seyrek
	trombositopeni	Çok Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları	Yaygın Olmayan
	hepatik eozinofilik infiltrasyon	Çok Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	kabuslar, uykusuzluk, uyurgezerlik, anksiyete, saldırgan davranış veya düşmanlık dahil ajitasyon, depresyon, psikomotor hiperaktivite (sinirlilik, huzursuzluk, titreme § dahil) dahil rüya anormallikleri	Yaygın olmayan
	dikkat bozukluğu, hafıza bozukluğu, tik	Seyrek
	halüsinasyonlar, yönelim bozukluğu, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), obsesif-kompulsif semptomlar, disfemi	Çok Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi, uyuşukluk, parestezi/hipoestezi, nöbet	Yaygın olmayan
Kalp rahatsızlıkları	çarpıntı	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	burun kanaması	Yaygın olmayan
	Churg-Strauss Sendromu (CSS)(Bkz.4.4)	Çok Seyrek
	pulmoner eozinofili	Çok Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	ishal‡, mide bulantısı‡, kusma‡	Yaygın
	ağız kuruluğu, hazımsızlık	Yaygın olmayan

Hepatobiliyer hastalıklar	serum transaminazlarının yükselmiş seviyeleri (ALT, AST)	Yaygın
	hepatit (kolestatik, hepatosellüler ve mikst tip karaciğer hasarı dahil)	Çok Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	döküntü [‡]	Yaygın
	morarma, ürtiker, pruritus	Yaygın olmayan
	anjiyoödem	Seyrek
	eritema nodozum, eritema multiforme	Çok Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	kas krampları da dahil olmak üzere eklem ağrısı, miyalji	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	çocuklarda enürezis	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	ateş [‡]	Yaygın
	Asteni/yorgunluk, halsizlik, ödem	Yaygın olmayan
*Sıklık Kategorisi: Klinik araştırmalar veritabanında bildirilen insidansa göre her bir Olumsuz Reaksiyon için 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 ($< 1/10.000$). [†] Montelukast alan hastalarda Çok Yaygın olarak bildirilen bu olumsuz deneyim, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da Çok Yaygın olarak bildirilmiştir. [‡] Montelukast alan hastalarda Yaygın olarak bildirilen bu olumsuz deneyim, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da Yaygın olarak bildirilmiştir. [§] Sıklık Kategorisi: Seyrek		

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.
(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LEVMont ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Levosetirizin

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 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 karşılaşmamıştır.

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

Montelukast doz aşımının tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır. Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan Diğer Sistemik İlaçlar, Lökotrien Reseptör Antagonistleri, Montelukast, Kombinasyonlar

ATC Kodu: R03DC53

Levosetirizin

Etki mekanizması

Levosetirizin, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i = 3,2 nmol/l). Levosetirizin afinitesi, setirizinin kinin (K_i = 6,3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H₁-reseptörlerinden ayrılır.

Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte %90, 24 saatte %57'dir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hem deride hem de burunda setirizin ile benzer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Levosetirizinin farmakodinamik aktivitesi randomize, kontrollü çalışmalarda incelenmiştir:

Levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ve plasebonun, histamin ile indüklenen kabarıklık ve kızarıklıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, plasebo ve desloratadin ile karşılaştırıldığında levosetirizin tedavisi kabarıklık ve kızarıklık oluşumunu, ilk 12 saatte en yüksek olmak üzere 24 saat süren etki ile, anlamlı derecede ($p<0,001$) azaltmıştır.

Alerjene maruziyet testi odası modelinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, polen ile indüklenen belirtilerin kontrolünde, levosetirizin 5 mg'ın etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabakalama teknikleri), levosetirizinin cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendotelial migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* ("skin chamber" tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonunun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) salıverilmesinin inhibisyonu, vasküler permeabilitenin modülasyonu ve eozinofil toplanmasında azalma.

Klinik etkililik ve güvenlik

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalarda yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizinin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizinin alerjik rinitin, nazal obstrüksiyon dahil, tüm belirtilerini önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Persistan alerjik rinitli (belirtilerin haftada 4 gün ve en az 4 ardışık hafta sürmesi) ve ev tozu akarlarına ve çim polenine karşı duyarlı olan 551 yetişkin hastada (levosetirizin kullanan 276 hasta dahil) yapılan 6 aylık klinik çalışmada, 5 mg levosetirizinin, tüm çalışma süresi boyunca taşifilaksi gelişmeden, alerjik rinit toplam semptom skorunu azalttığı, plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca, levosetirizinin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Plasebo kontrollü, kronik idiyopatik ürtikerli 166 hastayı içeren bir klinik çalışmada, 85 hastaya plasebo, 81 hastaya ise günde bir kez 5 mg levosetirizin 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Plaseboya kıyasla levosetirizin tedavisi, ilk hafta boyunca ve tüm tedavi dönemi boyunca pruritus (kaşıntı) şiddetinde anlamlı azalma sağlamıştır. Ayrıca levosetirizin, Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya göre daha büyük bir iyileşme sağlamıştır.

Kronik idiyopatik ürtiker, ürtikerle ilişkili durumlar için bir model olarak çalışılmıştır. Histamin salınımı ürtiker hastalıklarında nedensel bir faktör olduğundan, levosetirizinin kronik idiyopatik ürtikere ek olarak diğer ürtikerle ilişkili durumlarda da semptomatik rahatlama sağlamada etkili olması beklenmektedir.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Levosetirizin tabletlerin pediatrik güvenliliği ve etkililiği, 6-12 yaş arası ve sırasıyla mevsimsel ile pereniyal alerjik rinitli hastaları içeren iki plasebo kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir. Her iki çalışmada da levosetirizin, semptomlarda anlamlı iyileşme sağlamış ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

6 yaş altı çocuklarda klinik güvenlilik, çeşitli kısa veya uzun dönem terapötik çalışmalardan elde edilen verilerle gösterilmiştir:

- 2-6 yaş arası 29 çocukta, alerjik rinit tedavisinde levosetirizin 1,25 mg günde iki kez, 4 hafta süreyle uygulandığı bir klinik çalışma
- 1-5 yaş arası 114 çocukta, alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde levosetirizin 1,25 mg günde iki kez, 2 hafta süreyle uygulandığı bir klinik çalışma
- 6-11 aylık 45 infantta, alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde levosetirizin 1,25 mg günde bir kez, 2 hafta süreyle uygulandığı bir klinik çalışma.
- Uzun dönem (18 ay) bir klinik çalışmada, başlangıçta 12-24 aylık olan 255 atopik olgu levosetirizin ile tedavi edilmiştir.

Güvenlilik profili, 1-5 yaş arası çocuklarda yürütülen kısa süreli çalışmalarda gözlenen profil ile benzer bulunmuştur.

Montelukast

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

Montelukast, CysLT₁ reseptörüne yüksek afinite ve seçicilikle bağlanan, oral yoldan etkili bir bileşiktir. Klinik çalışmalarda, 5 mg gibi düşük dozlarda inhale edilen LTD₄'e bağlı bronkokonstriksiyonu inhibe etmiştir. Oral uygulamadan sonra 2 saat içinde bronkodilatasyon gözlenmiştir. β-agonistin neden olduğu bronkodilatör etki, montelukastın etkisine aditif bir etki göstermiştir. Montelukast tedavisi, antijen provokasyonu ile ortaya çıkan erken ve geç faz bronkokonstriksiyonu inhibe etmiştir.

Plaseboya kıyasla montelukast, erişkin ve pediatrik hastalarda periferik kan eozinofillerini azaltmıştır. Ayrı bir çalışmada montelukast tedavisi, hava yollarındaki eozinofilleri (balgamda

ölçülerek) anlamlı düzeyde azaltmıştır. Erişkinlerde ve 2-14 yaş arasındaki pediatrik hastalarda, montelukast plaseboya kıyasla periferik kan eozinofillerini azaltırken klinik astım kontrolünü iyileştirmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, günde bir kez 10 mg montelukast, plaseboya kıyasla sabah FEV₁'de (başlangıca göre değişim: %10,4 vs %2,7), sabah tepe ekspiratuvar akım hızı (PEF/PEFR)'nde (24,5 L/dk vs 3,3 L/dk başlangıca göre değişim) anlamlı iyileşme ve toplam β -agonist kullanımında (-%26,1 vs -%4,6) anlamlı azalma göstermiştir. Hasta tarafından bildirilen gündüz ve gece astım semptom skorlarındaki iyileşme de plaseboya göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, montelukastın inhale kortikosteroidin klinik etkisine katkı sağlayabildiğini göstermiştir (başlangıca göre % değişim: FEV₁ için inhale beklometazon + montelukast vs beklometazon sırasıyla %5,43 vs %1,04; β -agonist kullanımı: -%8,70 vs %2,64). İn hale beklometazona (spacer ile günde iki kez 200 mikrogram) kıyasla, montelukast daha hızlı bir başlangıç yanıtı göstermiştir; ancak 12 haftalık çalışma süresince beklometazon ortalama olarak daha büyük bir tedavi etkisi sağlamıştır (başlangıca göre % değişim: FEV₁ için montelukast vs beklometazon sırasıyla %7,49 vs %13,3; β -agonist kullanımı: -%28,28 vs -%43,89). Bununla birlikte, beklometazona kıyasla montelukastla tedavi edilen hastaların yüksek bir yüzdesi benzer klinik yanıtlar elde etmiştir (örn. beklometazon kullanan hastaların %50'sinde, FEV₁'de başlangıca göre yaklaşık %11 veya daha fazla iyileşme görülürken, montelukast kullanan hastaların yaklaşık %42'sinde aynı yanıt elde edilmiştir).

2-5 yaş pediatrik hastalarda yürütülen 12 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 4 mg montelukast, eşzamanlı kontrol edici tedaviden (inhale/nebülize kortikosteroidler veya inhale/nebülize sodyum kromoglikat) bağımsız olarak plaseboya kıyasla astım kontrolüne ilişkin parametreleri iyileştirmiştir. Hastaların %60'ı başka herhangi bir kontrol edici tedavi almamaktaydı. Montelukast, plaseboya kıyasla gündüz semptomlarını (öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve aktivite kısıtlılığı dâhil) ve gece semptomlarını iyileştirmiştir. Ayrıca, "gerektiğinde" β -agonist kullanımını ve astım kötüleşmelerinde kurtarıcı kortikosteroid ihtiyacını azaltmıştır. Montelukast alan hastalarda astımsız gün sayısı plaseboya göre daha fazlaydı. Tedavi etkisi ilk dozdan sonra elde edilmiştir.

2-5 yaş hafif astımı ve epizodik alevlenmeleri olan pediatrik hastalarda yürütülen 12 aylık, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 4 mg montelukast, plaseboya kıyasla yıllık alevlenme epizodu (AE) oranını anlamlı düzeyde azalttı ($p \leq 0,001$; sırasıyla 1,60 AE vs 2,34 AE). [AE tanımı: β -agonist kullanımını gerektiren gündüz semptomlarının ≥ 3 ardışık gün sürmesi veya kortikosteroid (oral ya da inhale) gereksinimi ya da astım nedeniyle hastaneye yatış.] Yıllık AE oranındaki yüzdesel azalma %31,9 olup %95 GA: 16,9-44,1'dir.

6 ay-5 yaş arası, persistan astımı olmayan ancak aralıklı astımı bulunan pediatrik hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, montelukast tedavisi 12 ay boyunca ya günde bir kez 4 mg sürekli rejim olarak ya da aralıklı semptom epizodu başladığında başlanan 12 günlük

kürler halinde uygulanmıştır. Montelukast 4 mg ile plasebo arasında, astım atağı ile sonuçlanan astım epizodu sayısı bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. (Astım atağı; planlanmamış hekim ziyareti, acil servis veya hastane başvurusu gibi sağlık hizmeti kullanımını gerektiren ya da oral, intravenöz veya intramüsküler kortikosteroid tedavisi gerektiren astım epizodu olarak tanımlanmıştır.)

6-14 yaş pediatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, günde bir kez 5 mg montelukast, plaseboya kıyasla solunum fonksiyonunu anlamlı düzeyde iyileştirmiştir (FEV₁ başlangıca göre değişim: %8,71 vs %4,16; sabah tepe ekspiratuvar akım hızı [PEFR] başlangıca göre değişim: 27,9 L/dk vs 17,8 L/dk) ve “gerektiğinde” β -agonist kullanımını azaltmıştır (başlangıca göre değişim: -%11,7 vs +%8,2).

6-14 yaş hafif persistan astımlı pediatrik hastalarda montelukast ile inhale flutikazonun astım kontrolündeki etkinliğini karşılaştıran 12 aylık bir çalışmada, montelukast, birincil sonlanım noktası olan astımda kurtarıcı ilaç gereksinimi olmayan günlerin (RFD) yüzdesini artırmada flutikazona göre aşağı değildir (non-inferior). 12 aylık tedavi süresi boyunca ortalama olarak, RFD yüzdesi montelukast grubunda %61,6’dan %84,0’a, flutikazon grubunda ise %60,9’dan %86,7’ye yükselmiştir. Gruplar arası RFD yüzdesindeki artışın en küçük kareler ortalaması (LS mean) farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (-2,8; %95 GA: -4,7 ila -0,9), ancak klinik olarak aşağı olmama için önceden tanımlanan sınırların içindedir. Her iki tedavi de, 12 aylık tedavi süresince değerlendirilen ikincil değişkenlerde astım kontrolünü iyileştirmiştir:

Montelukast grubunda FEV₁ 1,83 L’den 2,09 L’ye, flutikazon grubunda ise 1,85 L’den 2,14 L’ye arttı. Gruplar arası FEV₁ artışında LS ortalama (LS mean) farkı -0,02 L idi (%95 GA: -0,06; 0,02). % öngörülen FEV₁’de başlangıca göre ortalama artış, montelukast grubunda %0,6, flutikazon grubunda %2,7 idi. % öngörülen FEV₁’de başlangıca göre değişimin LS ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı: -%2,2 (%95 GA: -%3,6; -%0,7).

β -agonist kullanımının görüldüğü gün yüzdesi, montelukast grubunda %38,0’dan %15,4’e, flutikazon grubunda ise %38,5’ten %12,8’e azalmıştır. Gruplar arası LS ortalama farkı (β -agonist kullanım gün yüzdesi için) istatistiksel olarak anlamlıydı: 2,7 (%95 GA: 0,9; 4,5).

Astım atağı olan hastaların yüzdesi, montelukast grubunda %32,2, flutikazon grubunda %25,6 idi (astım atağı: oral steroid tedavisi gerektiren veya planlanmamış hekim ziyareti, acil servis başvurusu ya da hastaneye yatış gerektiren astım kötüleşmesi dönemi). Olasılık oranı (OR) istatistiksel olarak anlamlıydı: 1,38 (%95 GA: 1,04-1,84).

Çalışma süresi boyunca sistemik (esas olarak oral) kortikosteroid kullanımı olan hastaların yüzdesi, montelukast grubunda %17,8, flutikazon grubunda %10,5 idi. Gruplar arası LS ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlıydı: %7,3 (%95 GA: 2,9; 11,7).

Erişkinlerde yürütülen 12 haftalık bir çalışmada, montelukastın egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu (EİB) anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (FEV₁’de maksimum düşüş: montelukast %22,33 vs plasebo %32,40; başlangıç FEV₁ değerinin %5’i içine

toparlanma süresi: 44,22 dk vs 60,64 dk). Bu etki, 12 haftalık çalışma dönemi boyunca tutarlı kalmıştır. 6-14 yaş pediatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da EİB’de azalma gösterilmiştir (FEV₁’de maksimum düşüş: %18,27 vs %26,11; başlangıç FEV₁ değerinin %5’i içine toparlanma süresi: 17,76 dk vs 27,98 dk). Etki, her iki çalışmada da günde bir kez dozlama aralığının sonunda gösterilmiştir.

Aspirine duyarlı astımlı ve eşzamanlı inhale ve/veya oral kortikosteroid alan hastalarda, montelukast ile tedavi plaseboya kıyasla astım kontrolünde anlamlı iyileşme sağlamıştır (FEV₁ başlangıca göre değişim: %8,55 vs -%1,74; toplam β -agonist kullanımında azalma: -%27,78 vs %2,09 başlangıca göre değişim).

Levosetirizin / Montelukast

Persistan alerjik riniti olan 20 hasta ile yapılan 32 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, hastalara montelukast 10 mg/gün ve/veya levosetirizin 5 mg/gün veya plasebo verilmiştir. Uyku problemlerinin yanı sıra, yaşam kaliteleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin son gününde Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavi öncesi ortalama yaşam kalitesi skoru 2,58 (0,49) iken, plasebo tedavisi sonrasında 1,78 (0,46), levosetirizin tedavisi sonrasında 1,38 (0,42), montelukast tedavisi sonrasında 1,36 (0,37) ve montelukast ile birlikte levosetirizin tedavisi sonrası ise 1,26 (0,39) gözlenmiştir. Persistan alerjik rinit tedavisinde, monoterapi ile karşılaştırıldığında, kombine tedavinin daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, persistan alerjik riniti olan hastalara levosetirizin (5 mg/gün), montelukast (10 mg/gün), plasebo veya levosetirizin ve montelukast kombinasyonu verilmiştir. Tedavi süreci 2 haftalık arınma periyoduna ayrılmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavinin son gününde semptom skorum, deri prick testleri, spirometri, rinometri ve nazal lavaj uygulanmıştır. Eozinofil katyonik protein seviyeleri nazal lavaj ortalamaları ile değerlendirilmiştir. Ortalama SD total başlangıç nazal semptom skoru tedaviden önce 7,95 $\pm$ 0,68 iken levosetirizinle 3,02 $\pm$ 0,64, montelukastla 3,44 $\pm$ 0,55 ve montelukast/levosetirizin kombine kullanımında 2,14 $\pm$ 0,39 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde azalma en fazla montelukastın levosetirizin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Levosetirizin

Levosetirizinin farmakokinetiği lineerdir; dozdan ve zamandan bağımsızdır ve bireyler arası değişkenlik düşüktür. Farmakokinetik profil, tek enantiyomer olarak ya da setirizin (rasemat) şeklinde verildiğinde aynıdır. Emilim ve eliminasyon süreçleri sırasında kiral inversiyon gerçekleşmez.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilir. Doruk konsantrasyonuna doz alımından 0,9 saat sonra ulaşır. Kararlı duruma 2 gün sonra ulaşır. Tek doz 5 mg uygulaması ve günde bir kez tekrarlanan 5 mg uygulaması sonrasında tepe konsantrasyonları tipik olarak sırasıyla 270 ng/ml ve 308 ng/ml'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdadan etkilenmez, ancak doruk konsantrasyon azalır ve gecikir.

Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin-engelini aşmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Rat ve köpeklerde, en yüksek doku konsantrasyonu karaciğer ve böbreklerde, en düşük olanı ise santral sinir sistemi kompartımanında saptanmıştır.

Levosetirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizin biyotransformasyon oranı dozun %14'ünden azdır ve bu nedenle genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yollar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yollarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin yokluğundan dolayı, levosetirizin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü $7,9 \pm 1,9$ saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0,63 ml/dk/kg'dır. levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85,4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Montelukast

Emilim:

Montelukast oral uygulamayı takiben hızla emilir. Yetişkinlerde 10 mg film tablet uygulamasının ardından ortalama plazma doruk konsantrasyonuna (C_{maks}) 3–4 saat içinde ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Oral biyoyararlanım ya da C_{maks} , standart sabah kahvaltısından etkilenmez.

5 mg çiğneme tableti için, açlık durumundaki erişkinlerde uygulamayı takiben C_{max} 'a 2 saat içinde ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %73 olup standart bir öğünle %63'e düşer.

4 mg çiğneme tableti için ortalama C_{maks} 'a 2–5 yaş pediyatrik hastalara açlık durumunda uygulandıktan sonraki 2 saat içinde ulaşılır. 10 mg Film Tablet alan yetişkinlere göre ortalama C_{maks} %66 daha fazla ve ortalama C_{min} daha düşüktür.

Dağılım:

Montelukast %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Montelukastın kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8–11 litredir. Hayvan çalışmalarında kan–beyin bariyerini minimal oranda geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca son dozdan 24 saat sonra diğer dokulardaki konsantrasyonları da minimal düzeyde olmuştur.

Biyotransformasyon:

Montelukast yaygın şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda kararlı durumda ölçülemeyecek kadar düşüktür.

İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez. Metabolitlerin montelukastın terapötik etkisine katkısı minimal düzeydedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dk'dır. Oral uygulamayı takiben radyoaktif işaretli montelukast 5 gün içinde %86 oranında fekal ve <%0,2 oranında idrar içinde elde edilmiştir. Montelukast ve metabolitleri vücuttan hemen hemen tümüyle safra yoluyla atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Plazma eliminasyon yarı ömrü ise 2,7–5,5 saattir. Montelukast farmakokinetiği 50 mg'a kadar oral dozlarda lineere yakındır. Günde 1 kez 10 mg günlük dozu ile ana ilaçta az miktarda (%14) birikme mevcuttur.

Özel popülasyon

Böbrek yetmezliği

Levosetirizinin görünür vücut klerensi, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda levosetirizin doz aralıklarının ayarlanması önerilir (Bkz. bölüm 4.2). Anürik son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda, toplam vücut klerensi normal bireylere kıyasla yaklaşık %80 oranında azalır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz prosedürü sırasında uzaklaştırılan levosetirizin miktarı %10'dan azdır.

Pediyatrik popülasyon

6-11 yaşları arasında, vücut ağırlıkları 20-40 kg arasında değişen 14 çocukta tek doz 5 mg levosetirizinin oral yoldan uygulandığı bir pediyatrik farmakokinetik çalışmasından elde edilen veriler, C_{maks} ve EAA değerlerinin, çapraz çalışma karşılaştırmasında sağlıklı yetişkin deneklerde bildirilen değerlerden yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ortalama C_{maks} 450 ng/ml olup, ortalama 1,2 saatte gerçekleşmiş, kiloya göre normalize edilmiş, toplam vücut klerensi %30 daha yüksek ve eliminasyon yarı ömrü bu pediyatrik popülasyonda yetişkinlere göre %24 daha kısa olmuştur.

6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. 1,25 mg ile 30 mg arasında değişen tek veya çoklu levosetirizin dozları alan 323 kişide (1-5 yaş arası 181 çocuk, 6-11 yaş arası 18 çocuk ve 18-55 yaş arası 124 yetişkin) retrospektif bir popülasyon farmakokinetik analizi yürütülmüştür. Bu analizden elde edilen veriler, 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklara günde bir kez 1,25 mg verilmesinin, günde bir kez 5 mg alan yetişkinlerdekine benzer plazma konsantrasyonları ile sonuçlanmasının beklendiğini göstermiştir.

Yaşlı

Yaşlı bireylerde sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. 9 yaşlı bireyde (65-74 yaş) 6 gün boyunca günde bir kez tekrarlanan 30 mg levosetirizin oral uygulamasını takiben, toplam vücut klerensi genç yetişkinlere kıyasla yaklaşık %33 daha düşük bulunmuştur. Rasemik setirizinin atılımının yaştan ziyade böbrek fonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, levosetirizin ve setirizin ağırlıklı olarak idrarla atıldığı için levosetirizin için de geçerlidir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda levosetirizin dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

Cinsiyet

77 hastanın (40 erkek, 37 kadın) farmakokinetik sonuçları, cinsiyetin olası etkisi açısından değerlendirildi. Yarı ömür kadınlarda ($7,08 \pm 1,72$ saat) erkeklere ($8,62 \pm 1,84$ saat) göre biraz daha kısaydı; ancak kadınlarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış oral klerens ($0,67 \pm 0,16$ ml/dak/kg), erkeklerdekine ($0,59 \pm 0,12$ ml/dak/kg) benzer görünmektedir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip erkekler ve kadınlar için aynı günlük dozlar ve doz aralıkları geçerlidir.

İrk

Levosetirizin üzerinde ırkın etkisi araştırılmamıştır. Levosetirizin esas olarak böbreklerden atıldığı ve kreatinin klerensinde önemli ırksal farklılıklar bulunmadığı için, levosetirizinin farmakokinetik özelliklerinin ırklar arasında farklı olması beklenmez. Rasemik setirizinin kinetiğinde ırka bağlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Levosetirizinin karaciğer yetmezliği olan kişilerde farmakokinetiği test edilmemiştir. Kronik karaciğer hastalığı (hepatoselüler, kolestatik ve safra sirozu) olan hastalarda, tek doz halinde 10 veya 20 mg rasemik bileşik setirizin verildiğinde, sağlıklı deneklere kıyasla yarı ömürde %50 artış ve klerenste %40 azalma gözlenmiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda veya hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmesi beklenmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Levosetirizin

Levosetirizin için prelinik veriler; güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksitesite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksikolojisi ile ilgili geleneksel çalışmaların temelinde insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya çıkartmamıştır.

Montelukast

Montelukast ile ilgili hayvan 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 fertilitite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilitite 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 5.000 mg/kg'a (test edilen maksimum doz) kadar montelukast sodyum dozlarının (farelerde 15.000 mg/m² ve sıçanlarda 30.000 mg/m²) tekli oral uygulanmasından sonra hiçbir ölüm gözlenmemiştir. Bu doz, önerilen günlük erişkin insan dozunun (50 kg ağırlığındaki hasta baz alınarak) 25.000 katına denktir.

Farelerde günde 500 mg/kg'a kadar (sistemik maruz kalımın yaklaşık >200 katı) montelukast dozlarının UVA, UVB veya görünür ışık spektrumlarında fototoksik olmadığı saptanmıştır.

Montelukast kemirgen türlerinde *in vitro* ve *in vivo* testlerde mutajenite veya tümör oluşumu göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol DC (E 421)

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Hidroksi propil selüloz (HPC LH-11)

Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)

Aspartam (E 951)

Çilek aroması

Krem karamel aroması

Magnezyum stearat

Sodyum hidrojen karbonat

Kırmızı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 adet çiğneme tableti içeren, Al/Al blister ve karton kutu ambalaj

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

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

249/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:23.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ