

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONT® 5 mg / 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Levosetirizin dihidroklorür	5 mg
Montelukast	10 mg (10,4 mg Montelukast sodyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus DC	
Lesitin (Soya) (E 322)	0,175 mg
Kroskarmelloz Sodyum	6,70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, oblong, bikonveks, film kaplı iki katmanlı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde,
- 15 yaş ve üzeri hastalarda antihistaminiklere dirençli kronik idiyopatik ürtikerin kombine tedavisinde, 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 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.

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

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

Uygulama şekli:

LEVONT, ağız yoluyla, bir miktar su ile birlikte bütün olarak alınmalıdır.

LEVONT'un aç veya tok karına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur. Film kaplı tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Doz aralıkları, kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CL_{cr}) mL/dak olarak hesaplanmalıdır. CL_{cr} mL/dak değeri, serum kreatinin (mg/dL) değerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dakika)	Doz ve doz sıklığı
Normal	≥ 80	Günde bir kez 5 mg Levosetirizin
Hafif	50-79	Günde bir kez 5 mg Levosetirizin
Orta	30-49	İki günde bir kez 5 mg Levosetirizin
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 5 mg Levosetirizin
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda Diyaliz hastaları	< 10	Kontrendike

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 etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik 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

LEVMONT hastanın var olan tedavisine eklenebilir.

Birlikte uygulanan tedavilerde dozun azaltılması

Bronkodilatörlerle tedavi:

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

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda LEVMONT 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 LEVMONT tedavisine başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 mL/dak’ın altında) olan hastalarda kontrendikedir.
- LEVMONT, aynı aktif madde olan montelukast içeren diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

LEVMONT lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Mevcut film tabletlerin farmasötik şekli doz ayarlamasına imkan tanımadığından, LEVMONT’un 15 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Levosetirizin nöbetleri kötüleştirebileceğinden, epilepsili hastalarda ve konvülsiyon riski taşıyan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Antihistaminikler, alerji deri testlerine verilen yanıtı baskılar; bu nedenle testlerin uygulanmasından önce 3 günlük bir ilaç kesilme dönemi gereklidir.

Levosetirizin tedavisi kesildiğinde, tedaviye başlanmadan önce mevcut olmasa bile prurit oluşabilir. Bu semptomlar kendiliğinden düzelebilir. Bazı olgularda semptomlar şiddetli olabilir ve tedavinin yeniden başlanmasını gerektirebilir. Tedaviye yeniden başlandığında semptomların düzelmesi 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.

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

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

Montelukast tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

Nöropsikiyatrik olaylar

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, LEVMONT 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. LEVMONT tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

LEVONT 5 mg / 10 mg film kaplı tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün, her tablet 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 indükleyicileri ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir. 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.

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

Gıdalar ile birlikte alındığında levosetirizinin emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

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 olduğundan, özellikle çocuklara fenitoin, fenobarbital ve rifampisin gibi CYP3A4, 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 süstratı) 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 süstratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin sistemik maruz kalımını 4,4 kat artırdığını göstermiştir. Gemfibrozil veya diğer güçlü CYP 2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast için rutin doz ayarlaması gerekli değildir, ancak hekim advers reaksiyonlarda bir artış potansiyelinin farkında olmalıdır.

İn vitro verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn; trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca, montelukastın sadece itrakonazol ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı artışa yol açmamıştır.

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

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

Levosetirizinin gebelerde kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır (300'den az gebelik sonucu). Ancak, levosetirizinin rasematı olan setirizin için, 1000'den fazla gebelik sonucu içeren geniş veri seti, malformatif ya da feto/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).

Montelukast kullanımına ilişkin, gebe kadınlarda yapılan yayımlanmış prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen mevcut veriler, majör doğum kusurları açısından ilaca bağlı bir

risk ortaya koymamıştır. Mevcut çalışmalar; küçük örneklem büyüklüğü, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları gibi metodolojik kısıtlılıklar içermektedir.

LEVONT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın sütle atıldığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Setirizin insan sütüne geçmektedir.

LEVONT'u emziren kadınların kullanması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, montelukastın klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek sistemik maruziyet düzeylerinde fertilite veya üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak, 200 mg/kg/gün dozda (>69 kat klinik sistemik maruziyet) yavru vücut ağırlığında hafif bir azalma saptanmıştır.

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, eş zamanlı kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında, klinik dozda gözlenen klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek maruziyetlerde, tamamlanmamış kemikleşme insidansında artış görülmüştür. Sıçanlarda ise herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasenta bariyerini geçtiği ve süte karıştığı kanıtlanmıştır.

Levosetirizin için klinik veri mevcut değildir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Montelukastın hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Ancak, çok nadir vakalarda uyuşukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda levosetirizin, önerilen dozlarda kullanıldığında zihinsel dikkati, refleksleri veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır. 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, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalı, dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Levosetirizin

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.

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 6-15 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 sınıf ve görülme sıklığında göre verilmektedir: 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).

Bağışıklık 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

Yaygın: Somnolans

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

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ishal

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), 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

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 erişkin astımlı hastada
- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 400 mevsimsel alerjik rinitli erişkin astımlı hastada

Montelukastla tedavi edilen 15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışma n=795) astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) görülen advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir istenmeyen olay terimi için, klinik çalışmalar veri tabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır:

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 ($< 1/10.000$)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonu

Çok seyrek: Hepatik eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, uyurgezerlik, anksiyete, agresif davranışı içeren ajitasyon ya da düşmanlık hissetme, depresyon, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk dahil)

Seyrek: Titreme, dikkat eksikliği, unutkanlık, tik

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), obsesif kompulsif semptomlar, disfemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, rehavet, parestezi/hipoestezi, nöbet

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Çarpıntı

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Epistaksis

Çok seyrek: Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. bölüm 4.4), pulmoner eozinofili

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare**, bulantı**, kusma**

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

Çok seyrek: Hepatit (hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu kolestatik hepatit)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü**

Yaygın olmayan: Morluk, ürtiker, prurit

Seyrek: Anjiyoödem

Çok seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları; bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları dahil miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Çocuklarda enürezis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi**

Yaygın olmayan: Bitkinlik/halsizlik, kırgınlık, ödem

*Montelukast alan hastalarda çok yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da çok yaygın olarak bildirilmiştir.

**Montelukast alan hastalarda yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da yaygın olarak bildirilmiştir.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LEVOMONT ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Levosetirizin

Semptomlar:

Doz aşımının belirtileri yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Tedavi

Levosetirizinin bilinen belirli bir antidotu yoktur.

Doz aşımı meydana geldiğinde, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç alındıktan sonra kısa bir süre geçmişse mide lavajı düşünülmelidir. Levosetirizin, vücuttan hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

Montelukast

Montelukast ile doz aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda montelukast uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşılmamıştır.

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 bulgular erişkin ve pediyatrik hastalardaki güvenlilik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar montelukastın güvenlilik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, uyku hali, susama, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivitedir.

Montelukastın peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz yoluyla 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 Kombinasyonu

ATC kodu: R03DC53

Levosetirizin

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.

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.

İn vitro çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabakalama teknikleri), levosetirizinin cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendoteliyal migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *İn 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.

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.

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değildir. EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Levosetirizin tabletlerinin pediatrik güvenliliği ve etkililiği, sırasıyla mevsimsel ve kalıcı alerjik rinitten muzdarip 6 ila 12 yaş arası hastaları içeren iki plasebo kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir. Her iki çalışmada da levosetirizin, semptomları önemli ölçüde iyileştirmiş ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini artırmıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda, kısa veya uzun vadeli çeşitli tedavi çalışmalarıyla klinik güvenliliği kanıtlanmıştır:

- Alerjik rinitli 2-6 yaş arası 29 çocuğun 4 hafta boyunca günde iki kez 1,25 mg levosetirizin ile tedavi edildiği bir klinik çalışma.
 - Alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 1 ila 5 yaş arası 114 çocuğun 2 hafta boyunca günde iki kez 1,25 mg levosetirizin ile tedavi edildiği bir klinik çalışma.
 - Alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 6 ila 11 aylık 45 çocuğun 2 hafta boyunca günde bir kez 1,25 mg levosetirizin ile tedavi edildiği bir klinik çalışma.
 - 255 levosetirizin ile tedavi edilen atopik denek üzerinde yapılan uzun süreli (18 ay) bir klinik çalışma; deneklerin çalışmaya dahil edildikleri sırada yaşları 12 ile 24 ay arasındaydı.
- Güvenlilik profili, 1 ila 5 yaş arası çocuklarda yapılan kısa süreli çalışmalarda görülenler benzerdi.

Montelukast

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 rinitin 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 aktif bir bileşendir. Klinik çalışmalarda, 5 mg gibi düşük dozlarda montelukast, LTD₄ solunması nedeniyle gelişen bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmaktadır. Oral uygulamadan sonraki 2 saat içinde bronkodilatasyon gözlemlenmiştir. Bir β -agonistinin neden olduğu bronkodilatasyon etkisi, montelukastın neden olduğu etkiye aditifdir. Montelukast tedavisi, antijen zorlaması kaynaklı hem erken hem de geç evre bronkokonstriksiyonu inhibisyona uğratmıştır. Montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında erişkin ve pediatrik hastalarda periferik kan eozinofillerini azaltmıştır. Aynı bir çalışmada, montelukast tedavisi hava yollarında (balgamda ölçülen) ve periferik kanda eozinofillerini azaltırken klinik astım kontrolünü artırmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, günde bir kez 10 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında sabah FEV₁ (bazala göre %10,4'e karşı %2,7 değişim) ve sabah pik ekspiratuar akım hızında (bazala göre 24,5 L/dk.'ya karşı 3,3 L/dk. değişim) belirgin iyileşme, toplam β -agonist kullanımında belirgin düşüş (bazala göre -%26,1'e karşı -%4,6 değişim) sağlamıştır. Hastaların

bildirdiği gündüz ve gece astım semptomu skorlarındaki iyileşme plaseboya göre belirgin biçimde daha iyidir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, montelukastın inhalasyon kortikosteroidlerinin klinik etkisine katkıda bulunma becerisi kanıtlanmıştır (bazala göre beklometazon inhalasyonu + montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim yüzdesi, sırasıyla FEV₁: %5,43'e %1,04; β -agonist kullanımı: -%8,70'e %2,64). Beklometazon inhalasyonu (inhalasyon cihazı yoluyla günde iki kez 200 μ g) karşılaştırıldığında, montelukast daha hızlı ilk yanıt göstermiştir ancak 12 haftalık çalışmada beklometazon daha yüksek ortalama tedavi etkisi göstermiştir (montelukasta karşı beklometazon için bazala göre değişim yüzdesi, sırasıyla FEV₁: %7,49'a %13,3; β -agonist kullanımı: -%28,28'e -%43,89). Ancak, beklometazonla karşılaştırıldığında yüksek bir hasta yüzdesi montelukastla benzer klinik yanıtlara ulaşmıştır (örn. beklometazonla tedavi edilen hastaların %50'si FEV₁'de bazala göre yaklaşık %11 veya daha yüksek iyileşmeye ulaşırken, montelukastla tedavi edilen hastaların %42'si aynı yanıtı ulaşmıştır).

Erişkinlerde ve 15 yaş ve üzeri adolesan mevsimsel alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı hastalarda mevsimsel semptomatik tedavisi için montelukastı değerlendiren bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, günde bir kez alınan montelukast 10 mg tabletler, Günlük Rinit Belirtileri skorunda, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir. Günlük Rinit Belirtileri skoru, Gündüz Nazal Belirtileri skoru (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ortalaması) ve Gece Belirtileri skoru (uyanışta burun tıkanıklığı ortalaması, uykuya dalma zorluğu ve gece uyanışı puanları ortalaması) ortalamasıdır. Alerjik rinitin hastalar ve doktorlar tarafından yapılan global değerlendirmeleri, plaseboya kıyasla anlamlı şekilde iyileştirilmiştir. Bu çalışmada astım etkililiğinin değerlendirilmesi birincil bir amaç değildi.

6 ila 14 yaşındaki pediatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, günde bir kez 5 mg montelukast plaseboyla karşılaştırıldığında solunum işlevini belirgin biçimde iyileştirmiş (FEV₁'de bazala göre %8,71'e %4,16 değişim) ve "gereklikçe" β -agonist kullanımını azaltmıştır (bazala göre: %11,7'ye +%8,2 değişim).

Erişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, egzersiz indüklü bronkokonstriksiyonda (EİB) belirgin düşüş görülmüştür (FEV₁'de maksimum düşüş montelukast için %22,33, plasebo için %32,40; bazal FEV₁'in %5'ine iyileşme süresi 44,22 dk.'ya karşı 60,64 dk.). Bu etki, 12 haftalık çalışma süresi boyunca tutarlıydı. Pediatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da EİB'de düşüş görülmüştür (FEV₁'de maksimum düşüş montelukast için %18,27'ye %26,11; bazal FEV₁'in %5'ine iyileşme süresi 17,76 dk.'ya karşı 27,98 dk.). Her iki çalışmadaki etki, günde bir kez doz uygulaması aralığının sonunda kanıtlanmıştır.

Aspirine duyarlı ve eşzamanlı olarak kortikosteroid inhalasyonu ve/veya oral kortikosteroid alan astım hastalarında, montelukast tedavisi plaseboyla karşılaştırıldığında astım kontrolünde belirgin

iyileşmeyle sonuçlanmıştır (FEV₁'de bazala göre %8,55'e-%1,74 değişim, toplam β-agonisti kullanımında bazala göre-%27,78'e karşı %2,09 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, ortalamaları ile değerlendirilmiştir. Ortalama SD total başlangıç nazal semptom skoru tedaviden önce 7,95+/-0,68 iken levosetirizinle 3,02+/-0,64, montelukastla 3,44+/-0,55 ve montelukast/levosetirizin kombine kullanımında 2,14+/-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

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

Levosetirizin

Levosetirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profil, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiçbir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0,9 saat sonra ulaşmaktadır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaşılır. Tek ve tekrarlanan, günde bir kez 5 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları, sırasıyla 270 ng/mL ve 308 ng/mL'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdalar ile birlikte alındığında değişmez fakat doruk konsantrasyonu azalır ve gecikir.

Dağılım:

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

İnsanlarda levosetirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Levosetirizinin 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 olmamasından dolayı, levosetirizinin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşmesi 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 atılır. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin doğrusal farmakokinetik sergiler.

Montelukast

Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 10 mg'lık film kaplı tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama plazma pik konsantrasyonuna (C_{maks}) 3 saatte (T_{maks}) ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} alınan standart öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkinlik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

5 mg çiğneme tabletiyle C_{maks} 'a yetişkinlerde açken uygulamadan 2 saat sonra ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım %73'tür ve standart bir öğünle %63'e düşer.

Dağılım:

Montelukast plazma proteinlerine %99'dan daha yüksek oranda bağlanır. Montelukastın kararlı durum dağılım hacmi 8-11 litre arasındadır.

Radyoizotopla işaretlenmiş montelukast ile sıçanlarda yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerini minimal olarak geçtiğini göstermektedir. Ayrıca, radyoizotopla işaretlenmiş materyalin dozdan sonra 24 saatteki konsantrasyonları diğer tüm dokularda minimaldir.

Biyotransformasyon:

Montelukast yaygın bir şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları erişkin ve çocuk hastalarda kararlı durumda ölçülmeyecek kadar düşüktür.

Sitokrom P450 2C8, montelukastın metabolizmasında major enzimdir. Ayrıca insan 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 erişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dak'dır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukastın oral bir dozunu takiben radyoaktivitenin %86'sı 5 günlük feçes örneklerinde ve <%0,2'si idrarda saptanmıştır. Montelukastın oral biyoyararlanım rakamlarıyla birlikte ele alındığında bu, montelukast ve metabolitlerinin neredeyse sadece safrayla atıldığını gösterir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Montelukastın farmakokinetik verileri 50 mg'ye kadar oral dozlarda lineere yakındır.

10 mg montelukastın günde tek doz kullanımı sırasında ana ilaç plazmada çok az miktarda birikmiştir (yaklaşık %14).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Levosetirizin

İrk:

İrkin levosetirizin üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Levosetirizin esas olarak böbrek yoluyla atıldığından ve kreatinin klirensinde önemli ırksal farklılıklar bulunmadığından, levosetirizinin farmakokinetik özelliklerinin ırklar arasında farklı olması beklenmemektedir. Rasemik setirizinin kinetiğinde ırkla ilgili herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Cinsiyet:

77 hastadan (40 erkek, 37 kadın) elde edilen farmakokinetik sonuçlar cinsiyetin olası etkisi için değerlendirildi. Kadınlarda (7,08±1,72 saat) yarı ömür erkeklere (8,62±1,84 saat) göre biraz daha

kısaydı. Ancak kadınlarda ($0,67 \pm 0,16$ mL/dk/kg) vücut ağırlığı ayarlanmış oral klerens erkeklerdekine ($0,59 \pm 0,12$ mL/dk/kg) benzer görünmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan kadın ve erkeklerde aynı dozlar ve doz aralıkları geçerlidir.

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 dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, toplam vücut klerensi normal bireylere kıyasla yaklaşık %80 oranında azalmıştır. Standart 4 saatlik hemodiyaliz işlemi sırasında uzaklaştırılan levosetirizin miktarı %10'dan azdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan kişilerde levosetirizinin farmakokinetiği test edilmemiştir. Kronik karaciğer hastalıkları (hepatosellüler, kolestatik ve biliyer siroz) olan hastalara tek doz halinde 10 veya 20 mg rasemik bileşik setirizin verildiğinde, sağlıklı bireylere kıyasla yarı ömründe %50 artış ve klerensinde %40 azalma gözlemlenmiştir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı bireylerde sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. 9 yaşlı (65-74 yaş) bireyde, günde bir kez 30 mg levosetirizinin 6 gün süreyle oral uygulanmasını takiben, toplam vücut klerensi daha genç erişkinlere kıyasla yaklaşık %33 daha düşük bulunmuştur. Rasemat setirizinin farmakokinetiğinin yaştan ziyade böbrek fonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Levosetirizin ve setirizin her ikisi de ağırlıklı olarak idrarla atıldığından, bu bulgunun levosetirizin için de geçerli olduğu kabul edilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda levosetirizin dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

Vücut ağırlığı 20 ile 40 kg arasında değişen 6-11 yaş arası 14 çocukta tek doz 5 mg levosetirizin oral yolla uygulanarak yapılan bir pediyatrik farmakokinetik çalışmadan elde edilen veriler, C_{maks} ve AUC 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 meydana gelmiştir (ağırlığa göre normalize edilmiş), toplam vücut klerensi %30 daha yüksek ve eliminasyon yarı ömrü bu pediyatrik popülasyonda yetişkinlere göre %24 daha kısadır. 6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. 323 denek (1-5 yaş arası 181 çocuk, 6-11 yaş arası 18 çocuk ve 18-55 yaş arası 124 yetişkin) üzerinde retrospektif bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Bu deneklere 1,25 mg ile 30 mg arasında değişen tek veya çoklu dozlarda levosetirizin uygulanmıştır. Bu analizden elde edilen veriler, 6 ay ile 5 yaş arası çocuklara günde bir kez 1,25 mg uygulanmasının, günde bir kez 5 mg alan yetişkinlerdekine benzer plazma konsantrasyonlarına yol açmasının beklendiğini göstermiştir.

Montelukast

Yaşlılarda veya hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ~~gerekmez~~ gerekli değildir. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek duyulması beklenmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru >9) montelukastın farmakokinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Levosetirizin

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksitesite veya karsinojenisite ve üreme çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

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 fertilite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilite çalışmasında yavruların vücut ağırlığında küçük bir azalma kaydedilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruz kalımın >24 kat üzerindeki sistemik maruz kalımda eş zamanlı incelenen kontrol hayvanlara göre yetersiz kemik gelişimi insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anormallik görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasentadan geçtiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir.

Farelerde ve sıçanlarda 5000 mg/kg'a (test edilen maksimum doz) kadar montelukast sodyum dozlarının (farelerde 15,000 mg/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

Mikrokristalin selüloz
Laktoz anhidrus DC (İnek sütü kaynaklı)
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Mannitol SD (E 421)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksi propil selüloz
L-Lösin
Opadry II 85G34784 PINK
Polivinil alkol
Talk
Titanyum dioksit (E 171)
Makrogol/PEG 3350
Lesitin (Soya) (E 322)
Kırmızı demir oksit (E 172)
FD&C Mavi No:2 İndigo Karmin Alüminyum Lak (E 132)

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 saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/AL/PVC-Alüminyum blister ambalaj; blister şeritler içinde 30 ve 90 tabletlik kutular.

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)
229/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.01.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 10.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ