

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVONT® 2,5 mg/4 mg toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz içeren saşe

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

15 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkinler: Günde bir kez iki adet LEVONT kullanılır.

2-14 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet LEVONT kullanılır.

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.

Uygulama şekli:

LEVONT doğrudan ağızdan, soğuk veya oda sıcaklığındaki 1 çay kaşığı (5 mL) hazır mama veya anne sütü içerisinde çözdürülerek veya soğuk veya oda sıcaklığındaki bir kaşık dolusu yumuşak gıdalarla karıştırılarak uygulanabilir; stabilite çalışmalarına göre sadece elma püresi, havuç, pirinç veya dondurma kullanılmalıdır. Kullanıma hazır oluncaya kadar paket açılmamalıdır. Paket açıldıktan sonra tam doz (hazır mama, anne sütü veya besinlerle karıştırılarak veya karıştırılmadan) 15 dakika içinde uygulanmalıdır. Hazır mama, anne sütü veya gıdalarla karıştırıldıktan sonra LEVONT sonraki kullanım için saklanmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır. LEVONT uygulama için hazır mama veya anne sütü dışında herhangi bir sıvı içerisinde çözdürülmemelidir. Ancak uygulamadan sonra sıvılar verilebilir. LEVONT öğün zamanlarından bağımsız olarak uygulanabilir.

Astım parametreleri üzerinde LEVMONT'un terapötik etkisi bir gün içinde başlar. LEVMONT aç ya da tok karnına alınabilir. Hastalara, astım kontrol altına alındıktan sonra da, astımın kötüleştiği dönemlerde de LEVMONT almaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

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.

Montelukastın böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

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:

LEVMONT'un 2 yaştan altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Yaşlılarda genel olarak böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonlarında azalma sıklığının daha yüksek olması ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavileri nedeniyle doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- LEVMONT, levosetirizine, montelukasta veya LEVMONT bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine ya da piperazin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında) olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEVMONT 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 nöbet artışına sebep olabileceğinden epilepsi hastalarında ve konvülsiyon riski taşıyan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Antihistaminikler alerji cilt testlerine yanıtı inhibe eder. Bu testlerden önce bir arınma süresi (3 gün) gereklidir.

Levosetirizin tedavisi sonlandırıldığında, tedaviye başlamadan önce semptomlar olmasa bile, prurit gelişebilir. Semptomlar kendiliğinden düzelebilir. Bazı durumlarda, semptomlar yoğun olabilir ve tedavinin yeniden başlatılmasını gerektirebilir. Tedavi yeniden başlatıldığında semptomlar düzelmelidir.

2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

Hastalara oral montelukastı 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.

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

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

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.

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

Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, montelukast 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. Montelukast tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

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, 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.

Hassas hastalarda setirizin veya levosetirizinin, alkol veya diğer santral sinir sistemini baskılayıcı ilaçlar ile eş zamanlı kullanımı uyanıklık durumunu ve performansı daha da düşürebilir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan çoklu bir doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında

ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (%-11).

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.

Montelukastın 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, 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımını 4,4 kat artırdığını göstermiştir. Güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazolün gemfibrozil ve montelukast ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımını daha da fazla artırmamıştır. Yetişkinlerde onaylanmış 10 mg dozundan daha yüksek dozlarda (örn., yetişkin hastalarda 22 hafta süreyle günde 200 mg ve yaklaşık bir hafta süreyle günde 900 mg'a kadar) klinik yönden önemli istenmeyen olayların gözlenmemiş olmasına dayanarak, gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımı üzerindeki etkisinin klinik yönden anlamlı olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmez. Ancak advers reaksiyonlarda bir artış potansiyeli nedeni ile dikkatli olunmalıdır. *İn vitro* verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn, trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca, montelukastın güçlü bir CYP 3A4 inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulanması, montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı 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

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

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri sınırlı (300 gebelik verisinden az), ya da bulunmamaktadır. Ancak levosetirizinin rasematı olan setirizin için gebe kadınlarda büyük miktarda bir veri (1000 gebelik verisinden daha fazla), herhangi bir malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde montelukastla yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlarda montelukast kullanımı ile major doğum defektlerini değerlendiren, prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen veriler ilaç ile ilişkili bir risk oluşturmadığını göstermiştir. Mevcut çalışmalar, bazı durumlarda retrospektif veri toplama ve tutarsız karşılaştırma grupları, küçük numune büyüklüğü dahil, metodolojik limitlere sahiptir.

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

Laktasyon dönemi

Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin insan sütüne geçmektedir; dolayısıyla levosetirizinin de insan sütüne geçmesi muhtemeldir. Anne sütü verilen infantlarda levosetirizin ile ilişkili advers reaksiyonlar gözlenebilir. Bu nedenle, emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

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

LEVONT'un emziren kadınlarda kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Levosetirizin için klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında, montelukast klinik sistemik maruziyetin 24 katından daha yüksek sistemik maruziyette doğurganlığı veya üreme performansını etkilememiştir. Sıçanlarda yapılan bir dişi doğurganlığı çalışmasında, 200 mg/kg/gün dozunda (klinik sistemik maruziyetin >69 katı) yavruların ağırlığında az bir düşüş görülmüştür. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, klinik dozda görülen klinik sistemik maruziyetin >24 katı sistemik maruziyetteki tamamlanmamış kemikleşme insidansının, eşzamanlı kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Sıçanlarda hiçbir anomali

görülmemiştir. Montelukastın hayvanlarda plasenta bariyerini geçtiği ve süte karıştığı kanıtlanmıştır.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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.

Montelukastın araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir olumsuz etkisi beklenmemektedir. Ancak çok nadir vakalarda uyusukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

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 LEVONT'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Her bileşen hakkında ilave bilgi

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. Advers reaksiyonların %91,6'sı hafif ila ortadır.

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

Levosetirizin ile yapılan klinik çalışmalarda 935 gönüllü, tavsiye edilen 5 mg'lık günlük dozu almıştır. Levosetirizin 5 mg ya da plasebo alan hastalardan elde edilen bu verilerde, %1 ya da daha fazla oranda (yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Tercih Edilen İsim (WHOART)	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 siktır.

Pediyatrik popölasyon

Yaşları 6-11 ay ve 1 yaş ile 6 yaştan küçük pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada, 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 ve Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=83)	Levosetirizin (n=159)
Gastrointestinal Bozukluklar		
Diyare	0	3 (%1,9)
Kusma	1 (%1,2)	1 (%0,6)
Konstipasyon	0	2 (%1,3)
Sinir Sistemi Bozuklukları		
Somnolans	2 (%2,4)	3 (%1,9)
Psikiyatrik Bozukluklar		
Uyku bozuklukları	0	2 (%1,3)

6-12 yaş aralığında 243 çocuğın, günlük 5 mg levosetirizine maruz kaldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu alışmalar 1 haftadan daha az ila 13 haftaya kadar değışen periyotlarla gerçekleştirilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Tercih Edilen İsim	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 görölme sıklığına 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, kâbus

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

Bilinmiyor: Konvülsiyon, sersemlik, parestezi, baş dönmesi, senkop, titreme, disguzi

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

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare.

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Levosetirizin kesildikten sonra kaşıntı bildirilmiştir.

Montelukast

Persistan astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 ergen ve erişkin hastada
- 5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik hastada
- 4 mg çiğneme tabletleri 2-5 yaş arasındaki 851 pediyatrik hastada

İntermittan astım hastalarında yapılan klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 4 mg granül ve çiğneme tabletleri 6 ay-5 yaş arasındaki 1038 pediyatrik hastada

Montelukastla tedavi edilen 2-5 yaş arasında pediyatrik astımlı hastalarda (bir 12 haftalık çalışma, n=461), (bir 48 haftalık çalışma n=278) yapılan klinik çalışmalarda, plaseboya göre daha yüksek oranda rapor edilen, ilaçla ilişkili, yaygın olarak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Susama

Montelukastla tedavi edilen **15 yaş ve üstü (iki 12 haftalık çalışma n=795)** ergen ve erişkin 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

Montelukastla tedavi edilen **6-14 yaş arasındaki pediyatrik** astımlı hastalarda yapılan (bir 8 haftalık çalışma n=201), (iki 56 haftalık çalışma, n=615) 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

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar ve 6-14 yaş arasında pediyatrik hastalarda 12 aya kadar güvenliлік profili değişmemiştir.

Kümülatif olarak 2-5 yaş arasındaki 502 pediyatrik hasta en az 3 ay boyunca montelukastla tedavi edilmiş, 338 hasta 6 ay veya daha uzun süre ve 534 hasta 12 ay veya daha uzun süre tedavi edilmiştir. Bu hastalarda da uzun süreli tedavide güvenliлік profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Montelukastın pazarlama sonrası kullanımında bildirilen advers reaksiyonlar, Sistem-Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir İstenmeyen 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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 reaksiyonları
Çok seyrek: Karaciğere eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, uyurgezerlik, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık içeren ajitasyon, depresyon, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor^s dahil)
Seyrek: 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, sersemlik, parestezi/hipoestezi, nöbet

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları 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-biliyer hastalıklar

Yaygın:	Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme
Çok seyrek:	Hepatit (kolestatik, hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer hasarı dahil)

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 hastalıkları

Yaygın olmayan:	Çocuklarda enürezis
-----------------	---------------------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Pireksi‡
Yaygın olmayan:	Bitkinlik/yorgunluk, halsizlik, ödem

† Klinik çalışmalarda montelukast alan hastalarda Çok Yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, plasebo alan hastalarda da Çok Yaygın olarak bildirilmiştir.

‡ Klinik çalışmalarda montelukast alan hastalarda Yaygın olarak bildirilen bu istenmeyen olay, 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Levosetirizin

Doz aşımı belirtileri yetişkinlerde baş dönmesi/sersemlik olabilir. Çocuklarda, başlangıçta ajitasyon ve huzursuzluk, ardından baş dönmesi/sersemlik meydana gelebilir.

Tedavi

Levosetirizin için bilinen spesifik bir antidot yoktur.

Doz aşımı meydana gelirse, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. Gastrik lavaj, ilacın yutulmasından kısa bir süre sonra düşünülebilir. Levosetirizin hemodiyaliz ile etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz.

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 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 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 aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi mevcut değildir. 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 kombinasyonu

ATC Kodu: R03DC53

Levosetirizin

Setirizinin (R) enantiyomeri olan levosetirizin, piperazin türevi, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁ reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i=3,2 nmol/l). Levosetirizinin afinitesi, setirizinininkinin (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.

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.

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.

Kronik idiyopatik ürtikerli 166 hastayı içeren, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca 85 hasta günde bir kez plasebo, 81 hastaya ise levosetirizin 5 mg ile tedavi edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, levosetirizin tedavisi, ilk haftada ve tüm tedavi dönemi boyunca kaşıntı şiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ile değerlendirildiğinde, levosetirizin, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlamıştır.

Kronik idiyopatik ürtiker, ürtiker durumları için bir model olarak kullanılmıştır. Histamin

salınımı ürtiker hastalığında nedensel bir faktör olduğu için, levosetirizinin kronik idiyopatik ürtikere ek olarak diğer ürtiker koşulları için semptomatik rahatlama sağlamakta etkili olması beklenmektedir.

EKG’lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Levosetirizin tabletlerinin pediyatrik güvenliliği ve etkililiği, mevsimsel ve perennial alerjik rinit hastası olan 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda plasebo kontrollü iki klinik çalışmada incelenmiştir. Bu iki klinik çalışmada da levosetirizine semptomları ve sağlığa bağlı yaşam kalitesini kayda değer ölçüde iyileştirmiştir

6 yaşın altındaki çocuklarda klinik güvenlik, birkaç kısa veya uzun süreli terapötik çalışma ile belirlenmiştir:

- Alerjik riniti olan 2 ila 6 yaş aralığındaki 29 çocuk 1,25 mg levosetirizin ile 4 hafta boyunca günde iki defa tedavi edildiği bir klinik çalışma
- Alerjik riniti veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 1 ila 5 yaş aralığındaki 114 çocuk 1,25 mg levosetirizin ile 2 hafta boyunca günde iki defa tedavi edildiği bir klinik çalışma
- Alerjik riniti veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 6 ila 11 aylık 45 çocuk 1,25 mg levosetirizin ile 2 hafta boyunca günde iki defa tedavi edildiği bir klinik çalışma
- 12 ila 24 aylık 255 atopik çocuğun levosetirizin ile tedavi edildiği uzun dönem (18 ay) klinik çalışması

Bu çalışmalardaki güvenlik profili, 1 ila 5 yaş aralığındaki kısa dönem klinik çalışmalardaki çocukların güvenlik profili ile benzer bulunmuştur.

Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikosanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler insan solunum yolunda bulunan sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar ve bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu, vasküler geçirgenlik ve eozinofil alımı dahil olmak üzere solunum yolu aksiyonlarına neden olur.

Montelukast; CysLT1 reseptörüne yüksek afinite ve seçicilikle bağlanan, oral olarak kullanılan aktif bir bileşiktir. Klinik çalışmalarda, montelukast, inhale LTD₄'e bağlı bronkokonstriksiyonu 5 mg kadar düşük dozlarda inhibe eder. Bronkodilasyon oral uygulamadan sonraki 2 saat içinde gözlenmiştir. Bir β -agonistin neden olduğu bronkodilasyon etkisi, montelukastın neden olduğu etkiye katkıda bulunmuştur. Montelukast ile tedavi, antijen provokasyonuna bağlı olarak hem erken hem de geç faz bronkokonstriksiyonu inhibe etmiştir. Montelukast, plasebo ile karşılaştırıldığında, erişkin ve pediyatrik hastalarda periferik kan eozinofillerini azaltmıştır. Başka bir çalışmada, montelukast ile tedavi solunum yollarındaki eozinofilleri (balgamda ölçülen) önemli ölçüde azaltmıştır. 2 ila 14 yaşlarındaki erişkin ve pediyatrik hastalarda, montelukast, plasebo ile karşılaştırıldığında, klinik astım kontrolünü iyileştirirken periferik kan eozinofillerini azaltmıştır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda günde bir kez 10 mg montelukast, plasebo ile karşılaştırıldığında, sabah FEV₁ değerinde (başlangıca göre değişim %10,4'e karşı %2,7) ve sabah (AM) pik ekspiratuar akış hızında (PEFR) (başlangıca göre minimum değişim 24,5 L/dk'ya karşı 3,3 L/dk) önemli bir iyileşme; toplam β -agonist kullanımında ise önemli bir azalma (başlangıca göre değişim %-26,1'e karşı %-4,6) göstermiştir. Gündüz ve gece astım semptom skorlarını raporlayan hastalardaki iyileşme plasebodan anlamlı olarak daha iyi olmuştur.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, montelukastın inhale kortikosteroidin klinik etkisini artırma yeteneğini göstermiştir (inhale beklometazon artı montelukasta karşı beklometazon için başlangıca göre % değişim sırasıyla: FEV₁ değerlerinde: %5,43 ve %1,04; β agonist kullanımında: %-8,7'ye karşı %2,64). İnhal beklometazon (bir aracı cihaz ile günde iki kez 200 μ g) ile karşılaştırıldığında, montelukast daha hızlı bir başlangıç yanıtı göstermiş; ancak 12 haftalık çalışma boyunca beklometazon daha büyük bir ortalama tedavi etkisi sağlamıştır (montelukast ve beklometazon için başlangıca göre % değişim) FEV₁ değerlerinde: %7,49'a karşı %13,3; β agonist kullanımında: %-28,28'e karşı %-43,89). Bununla birlikte, beklometazon ile karşılaştırıldığında, montelukast ile tedavi edilen hastaların büyük bir yüzdesi benzer klinik yanıtlar elde etmiştir (örn., beklometazon ile tedavi edilen hastaların %50'si, FEV₁ değerinde başlangıca göre yaklaşık %11 veya daha fazla iyileşme sağlarken; montelukast ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %42'si aynı yanıtı vermiştir).

2 ila 5 yaş arasındaki pediatrik hastalardaki 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, günde bir kez montelukast 4 mg astım kontrol parametrelerini eşlik eden kontrol tedavisine (inhale / nebulize kortikosteroidler veya inhale / nebulize sodyum kromoglikat) bakılmaksızın iyileştirmiştir. Hastaların %60'ı başka bir kontrol tedavisi almamıştır. Montelukast, gündüz semptomlarını (öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve aktivite kısıtlanması dahil) ve gece semptomlarını plaseboya kıyasla iyileştirmiştir. Ayrıca montelukast, plaseboyla karşılaştırıldığında, astımın kötüleşmesinde “gerektiğinde” β -agonist kullanımını ve kortikosteroid kullanımını azaltmıştır. Montelukast alan hastalarda astım semptomu olmayan gün sayısı plasebo alanlara göre fazla olmuştur. Tedavi etkisi ilk dozdan sonra elde edilmiştir.

12 aylık plasebo kontrollü bir çalışmada, hafif astım ve epizodik alevlenmeleri olan 2 ila 5 yaş arasındaki pediatrik hastalarda, günde bir kez 4 mg montelukast ($p \leq 0,001$), astım alevlenmesi ataklarının (EE) yıllık oranını plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır (sırasıyla 1,60 EE'ye karşı 2,34 EE), [EE, β -agonist kullanımı veya kortikosteroid (oral veya inhale) veya hastaneye yatış gerektiren ≥ 3 ardışık gün devam eden gündüz semptomları olarak tanımlanır]. Yıllık EE oranındaki yüzde azalma, %95 güven aralığı (GA; 16,9, 44,1) ile %31,9 olmuştur.

Plasebo kontrollü bir çalışmada intermittan astımı olan ancak persistan astımı olmayan 6 ay ila 5 yaş arasındaki pediatrik hastalarda, günde bir kez 4 mg montelukast tedavisi 12 ay süresince veya aralıklı semptomlar ile başlayan 12 günlük süreler halinde uygulanmıştır. Planlanmamış bir doktor ziyareti, acil servis ya da hastaneye yatış gibi sağlık kaynaklarının

kullanılmasını ya da oral, intravenöz veya intramuskular kortikosteroid tedavisi gerektiren bir astım epizodu olarak tanımlanan, astım atağında doruğa ulaşan astım epizodlarının sayısında montelukast 4 mg veya plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir.

6 ila 14 yaş arası pediatrik hastalardaki 8 haftalık bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında günde bir kez 5 mg montelukast, solunum fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirmiş (FEV₁ değerlerinde başlangıca göre değişim %8,71'e karşı %4,16; sabah [AM] PEFR değerlerinde başlangıca göre değişim 27,9 L/dk'ya karşı 17,8 L/dk) ve "gerektiğinde" β -agonist kullanımını azaltmıştır (başlangıca göre değişim %-11,7'ye karşı %8,2).

Hafif persistan astımı olan 6 ila 14 yaş arasındaki pediatrik hastalarda montelukastın inhale flutikazon ile astım kontrolü üzerindeki etkililiğini karşılaştıran 12 aylık bir non-inferiorite çalışmasında montelukast, birincil sonlanım noktası olarak, astım semptomu yaşanmayan günlerin (rescue-free days: RFD'ler) yüzdesini arttırmada flutikazondan daha etkisiz olmamıştır. 12 aylık tedavi süresi boyunca ortalama olarak, astım RFD'lerinin yüzdesi montelukast grubunda 61,6'dan 84'e ve flutikazon grubunda 60,9'dan 86,7'ye yükselmiştir. Astım RFD'lerinin yüzdesi için en küçük kareler (LS) ortalama artışındaki gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur (-4,7, -0,9 değerlerinden %95 GA ile -2,8), ancak daha önceden tanımlanan klinik olarak inferior olmayan sınır içerisinde kalmıştır. Hem montelukast hem de flutikazon, 12 aylık tedavi süresi boyunca değerlendirilen ikincil değişkenler için de astım kontrolünü iyileştirmiştir:

FEV₁ değeri, montelukast grubunda 1,83 L'den 2,09 L'ye ve flutikazon grubunda 1,85 L'den 2,14 L'ye yükselmiştir. FEV₁ değeri için LS ortalama artışındaki gruplar arası fark 0,06, 0,02 değerlerinden %95 GA ile -0,02 L olmuştur. Beklenen % FEV₁ değerinde başlangıca göre ortalama artış montelukast tedavi grubunda %0,6 ve flutikazon tedavi grubunda %2,7 olmuştur. Beklenen % FEV₁ değeri için başlangıca göre değişimin LS ortalamasındaki fark anlamlı olmuştur: -3,6, -0,7 değerlerinden %95 GA ile %-2,2.

β -agonist kullanılan günlerin yüzdesi montelukast grubunda 38'den 15,4'e ve flutikazon grubunda 38,5'den 12,8'e düşmüştür. β -agonist kullanılan günlerin yüzdesi için LS ortalamalarındaki gruplar arası fark: 0,9, 4,5 değerlerinden %95 CI ile 2,7 olmuştur.

Astım atağı (oral steroidlerle tedavi, planlanmamış bir doktor veya acil servis ziyareti ya da hastaneye yatış gerektiren bir astım kötüleşmesi dönemi olarak tanımlanan) yüzdesi, montelukast grubunda 32,2 ve flutikazon grubunda 25,6 olmuştur. Risk oranı (% 95 GA) anlamlıdır: 1,38'e (1,04, 1,84) eşit.

Çalışma dönemi boyunca sistemik (çoğunlukla oral) kortikosteroid kullanımı olan hastaların yüzdesi montelukast grubunda %17,8 ve flutikazon grubunda %10,5 olmuştur. LS ortalamalarında gruplar arası fark anlamlıdır: 2,9; 11,7 değerlerinden % 95 GA ile % 7,3.

Yetişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun (EBB) önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (FEV₁ değerinde maksimum düşüş, montelukast için

%22,33'e karşı, plasebo için %32,40; başlangıç FEV₁ değerinin yaklaşık %5'i kadar iyileşme için gereken süre 44,22 dk'ya karşı 60,64 dk). Bu etki 12 haftalık çalışma süresi boyunca tutarlı olmuştur. EBB'de azalma, 6-14 yaş arasındaki çocuk hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da gösterilmiştir (FEV₁ değerinde maksimum düşüş %18,27'ye karşı %26,11; başlangıç FEV₁ değerinin yaklaşık %5'i kadar iyileşme için gereken süre 17,76 dk 'ya karşı 27,98 dk). Her iki çalışmada da etki, günde bir kez dozlama aralığının sonunda gösterilmiştir.

Eşzamanlı inhale ve/veya oral kortikosteroid alan aspirine duyarlı astımlı hastalarda, montelukast ile tedavi, plaseboya kıyasla, astım kontrolünde önemli bir iyileşme sağlamıştır (FEV₁ değerinde başlangıca göre değişim %8,55'e karşı %-1,74 ve toplam β -agonist kullanımında başlangıca göre azalma %-27,78'e karşı %2,09).

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 tedavi daha etkin 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 düşüş en iyi montelukastın levosetirizin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 emilir. Yetişkinlerde doruk plazma

konsantrasyonuna doz alımından 0,9 saat sonra ulaşır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaşılır. Pik konsantrasyonları, günde bir kez 5 mg tek doz ve tekrarlanan doz uygulaması sonrasında genellikle sırasıyla 270 ng/ml ve 308 ng/ml'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdalar emilim miktarını değiştirilmez, ancak pik konsantrasyonu azalır veya gecikir.

Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin bariyerini aşmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Sıçan 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 atılır. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Montelukast

Emilim:

Montelukast oral uygulamayı takiben hızla emilir. Açlık durumunda, yetişkinlerde 10 mg montelukast uygulamasının ardından ortalama plazma doruk konsantrasyonuna (C_{maks}) 3 saat (T_{max}) içinde ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} , standart bir öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkililik, gıda alımının zamanlaması dikkate alınmadan 10 mg film kaplı tabletin uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Açlık koşullarında, yetişkinlerde 5 mg montelukast çiğneme tableti uygulamasını takiben C_{maks} 'a 2 saat içinde ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım, %73 olup standart bir öğün ile %63'e düşer.

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

4 mg oral granül, yetişkinlere açlık koşulunda uygulandığında, 4 mg çiğneme tableti ile biyoeşdeğerdir. 6 ay-2 yaş arası pediyatrik hastalarda 4 mg oral granül uygulamasını takiben C_{maks} 'a 2 saat içinde ulaşılır. Bu yaş grubunda C_{maks} 10 mg montelukast alan yetişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır.

Elma püresi veya yüksek yağlı standart bir öğünün granül formülasyonu ile birlikte uygulanması, montelukastın EAA ile belirlenen farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir (elma püresi ile ve elma püresi olmadan sırasıyla 1225,7'ye karşı 1223,1 ng.sa/mL; yüksek yağlı standart bir öğünle ve bu öğün olmadan sırasıyla, 1191,8'e karşı 1148,5 ng.sa/mL).

Dağılım:

Montelukastın %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 geniş oranda metabolize olur. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları kararlı durumda saptanamaz düzeydedir.

Sitokrom P450 2C8, montelukast metabolizmasındaki ana enzimdir. Ayrıca; CYP 3A4 ve 2C9'un küçük bir katkısı olabilir, ancak CYP 3A4'ün bir inhibitörü olan itrakonazolün günde bir kez 10 mg montelukast alan sağlıklı kişilerde montelukastın farmakokinetik değişkenlerini değiştirmediği gösterilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarındaki *in vitro* sonuçlara dayanarak, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez. Metabolitlerin montelukastın terapötik etkisine katkısı minimaldir.

Eliminasyon:

Montelukastın plazma klerensi sağlıklı erişkinlerde ortalama 45 ml/dakikadır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukastın oral bir dozundan sonra, 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 safra yoluyla atıldığını gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Levosetirizin:

İrk:

İrkin levosetirizin üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Levosetirizin primer olarak

böbreklerden atıldığından ve kreatinin klirensinde önemli bir ırk farklılığı olmadığından, levosetirizin farmakokinetik özelliklerinin ırklar arasında farklı olması beklenmemektedir. Rasemik setirizin kinetiğinde ırka bağlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Cinsiyet:

Levosetirizin için 77 hastanın (40 erkek, 37 kadın) farmakokinetik sonuçları cinsiyetin potansiyel etkisi açısından değerlendirilmiştir. Yarılanma ömrü kadınlarda ($7,08 \pm 1,72$ saat) erkeklerden ($8,62 \pm 1,84$ saat) biraz daha kısa; bununla birlikte, kadınlarda vücut ağırlığına göre ayarlanmış oral klerens ($0,67 \pm 0,16$ mL/dk/kg) erkeklerle ($0,59 \pm 0,12$ mL/dk/kg) benzer bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonu olan erkekler ve kadınlar için aynı günlük dozlar ve doz aralıkları geçerlidir.

Böbrek yetmezliği:

Levosetirizin vücuttan görünen temizlenmesi ile kreatinin klerensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levosetirizin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anürik son evre böbrek hastası olan gönüllülerde, toplam vücut klerensi, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında yaklaşık %80 azalmaktadır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında atılan levosetirizin miktarı <%10'dur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan kişilerde levosetirizin farmakokinetiği test edilmemiştir. Tek doz 10 veya 20 mg rasemik bileşik setirizin verilen kronik karaciğer hastalarında (hepatosellüler, kolestatik ve biliyer siroz), sağlıklı deneklere kıyasla, klerenste %40'lık bir azalma ile birlikte yarı ömürde %50 artış olmuştur.

Yaşlılar

Yaşlılarda levosetirizin için sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur. 9 yaşlı bireyde (65-74 yaş) 6 gün boyunca günde bir kez 30 mg levosetirizin oral uygulamasının ardından, toplam vücut klerensi genç erişkinlere göre yaklaşık %33 daha düşük olmuştur. Rasemik setirizin dağılımının yaşa değil böbrek fonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Levosetirizin ve setirizin her ikisi de ağırlıklı olarak idrarla atıldığından, bu bulgu levosetirizin için de geçerlidir. Bu nedenle, levosetirizin dozu yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik hastalar:

Vücut ağırlığı 20 ila 40 kg arasında değişen 11 ila 6 yaş arasındaki 14 çocukta tek doz 5 mg levosetirizin dozunun oral uygulaması ile gerçekleştirilen pediyatrik bir farmakokinetik çalışmadan elde edilen veriler, C_{max} ve AUC değerlerinin, sağlıklı yetişkin denekler için bir çapraz karşılaştırma çalışması verilerine göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu pediyatrik popülasyonda, yetişkinlere kıyasla, ortalama 1,2 saatte ulaşılan ortalama C_{max} 450 ng/mL ve ağırlığa göre normalize edilmiş toplam vücut klerensi %30 daha büyük olmuştur. Eliminasyon yarılanma ömrü, yetişkinlere göre, %24 daha kısa olmuştur. 6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

1,25-30 mg arasında tek veya çoklu dozda levosetirizin alan 323 hastada (1 ila 5 yaş arası 181 çocuk, 18 ila 6 yaş arası 18 çocuk ve 18 ila 55 yaş arası 124 yetişkin) retrospektif bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Bu analizden elde edilen veriler, 6 ay ila 5 yaş arasındaki çocuklara günde bir kez 1,25 mg doz uygulanmasının, günde bir kez 5 mg doz alan yetişkinlerinkine benzer plazma konsantrasyonları oluşturmalarının beklendiğini göstermiştir.

Montelukast:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda montelukast için çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda montelukast için doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

Yaşlılar:

Montelukast için yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik hastalar:

Montelukastın yüksek dozları uygulandığında (önerilen yetişkin dozunun 20 ve 60 katı) plazma teofilin konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu etki önerilen günde bir kez 10 mg dozuyla görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Levosetirizin

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksikite veya karsinogenisite 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 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 (E421)

Hidroksipropil betadeks

Meglumin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 Saşe PE/Alüminyum/Kuşe Kağıtta kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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)

2015/712

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 13.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ