

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVOPEL® MR 2,5/120 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür	2,5 mg
Psödoefedrin HCl	120 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr DC (inek sütü kaynaklı)	31 mg
Lesitin (soya (E322))	0,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde beyaz renkli yuvarlak 2 adet film tablet ve beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SEVOPEL MR, nazal konjesyon, aksırık, burun akıntısı, göz ve burun kaşıntısı gibi mevsimsel ve pereniyal alerjik rinitle ilgili belirtilerin giderilmesinde endikedir.

Levosetirizinin antialerjik özellikleri ile psödoefedrinin nazal dekonjestan etkilerinin birlikte istendiği durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ile 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda

Günde iki kere 1 kapsül (sabah ve akşam), aç veya tok karına alınır. Tedavinin süresi, belirtilerin görüldüğü dönemi geçmemeli ve 2-3 haftayı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

SEVOPEL MR ağızdan kullanım içindir. Kapsüller bir bütün halinde, tercihen bir miktar su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

$$\frac{[140\text{-yaş (yıl) }] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ kadınlar için})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlaması:

Grup	KreatininKlerensi (mL/dak)	DozveDozsıklığı
Normal	≥80	Günde iki kez 1 kapsül
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 1 kapsül
Orta	30 - 49	İki günde bir kez 1 kapsül
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 1 kapsül
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalar	<10-	Kontrendikedir

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

Karaciğer yetmezliği:

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.2. "Böbrek yetmezliği").

Şiddetli hepatik yetmezlik durumunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

SEVOPEL MR'ın 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı, bu yaş grubunda setirizin/psödoefedrin kombinasyonu ile çalışma yapılmamış olduğundan, önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SEVOPEL MR;

- Bileşimindeki maddelerden herhangi birine, efedrine ya da diğer piperazinlere ve diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda,
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 mL/dak'nın altında),
- Monoaminooksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (SEVOPEL MR kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/ RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. SEVOPEL MR etken

maddelerinden psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.

- Diğer semptomimetrik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) veya beta blokörlerle birlikte kullanım
- Diabetes mellitusu olanlarda
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda
- Feokromositoma olanlarda
- 12 yaş altı çocuklarda
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyon
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliği

SEVOPEL MR soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki durumlarda SEVOPEL MR dikkatli kullanılmalıdır:

- Aritmisi olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- Orta dereceli böbrek yetmezliği olanlarda
- İskemik kalp hastalığı olanlarda
- Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, SEVOPEL MR hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda SEVOPEL MR'ın kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda
- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.
- Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/ geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.
- Levosetirizin üriner retansiyon riskini artırabileceğinden, üriner retansiyonun (örn. Omurilik lezyonu, prostatik hiperplazi) predispozan faktörleri bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

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

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

SEVOPEL MR soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşimşekilleri

Levosetirizin ile bağlantılı etkileşimler

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicilerle yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizin'in 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.

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

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

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

Psödoefedrin ile bağlantılı etkileşimler

SEVOPEL MR, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, semptomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve semptomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı SEVOPEL MR, bretilyum, betanidin, guanetidin debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. (Bkz. Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergotalkoloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SEVOPEL MR içeriğindeki levosetirizinin oral kontraseptiflerle eşzamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez; ancak psödoefedrin için yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir. Ancak gebe kadınlarda yeterince çalışma yapılmamıştır.

Psödoefedrin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. 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). Psödoefedrin uzun süreden beri istenmeyen etkiler görülmeden yaygın bir şekilde kullanılmaktaysa da, gebelik sırasında güvenli kullanımı saptanmamıştır.

SEVOPEL MR'ın gebe kadına sağlayacağı yararı, fötüs üzerindeki riski değerlendirilerek dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu anne sütüne geçer; bu nedenle, emziren kadınlarda SEVOPEL MR kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, levosetirizinin fertiliteye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Oral yolla verilen psödoefedrinin, dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün dozu ve erkek sıçanlarda 100 mg/kg/gün dozu, üremeyi bozmamakta veya morfolojik gelişimi ve yaşamı değiştirmemektedir; ancak psödoefedrinin insan fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, levosetirizinin, önerilen dozlarda kullanıldığında, zihinsel dikkati, reaksiyonları 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.

Baş dönmesi olan hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

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 g  r  lm  ştir.

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: $\geq 1/100$, $\leq 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Tercih edilen isim (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, Levosetirizinin 5 mg'ında (%8.1) plaseboya göre (%3.1) daha siktir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfı ve görülme 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 $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$) (eldeki verilere göre tahmin edilemiyor).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anaflaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

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

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediasinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve Derialtı doku bozuklukları

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

Kas-iskelet bozuklukları,bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Levosetirizin

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

Tedavi: Levosetirizinin bilinen belirli bir antidotu yoktur. Doz aşımı söz konusuysa, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç alındıktan sonra kısa bir süre geçmişse, mide lavajı düşünülmelidir. Levosetirizin, vücuttan hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrinin doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu

gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diüreti veya diyaliz yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler, Psödoefedrin kombinasyonları

ATC kodu: R01BA52

Etki Mekanizması ve Farmakodinamik Etkiler

Levosetirizin

Levosetirizin/psödoefedrin kombinasyonunun farmakodinamik aktivitesi, doğrudan bileşenlerinin her birinin additif etkisine dayanmaktadır.

Levosetirizin, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir. Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i=3.2nmol/l). Levosetirizinin afinitesi, setirizininin (K_i=6.3nmol/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 eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Psödoefedrin, doğrudan veya dolaylı sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükselmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinde daha az etkilidir, ayrıca merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır.

60 mg psödoefedrinin, soğuk algınlığı ve rinitli hastalarda ve normal kişilerde ve alerjik rinitli hastalarda histamin uygulanmasından sonra nazal hava akımı ile ölçüldüğü şekilde, etkili bir nazal dekonjestan olduğu gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Levosetirizin

Genel Özellikler

Levosetirizin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0.9 saat sonra ulaşılmaktadır. 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 sistemi kompartımanında saptanmıştır.

İnsanlarda, levosetirizin plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Levosetirizinin dağılım hacmi 0.4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizinin 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 etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü 7.9 ± 1.9 saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0.63 ml/dk/kg'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85.4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12.9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerüler filtrasyon, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalarda karakteristik özellikler

İrk:

İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin Levosetirizinin farmakokinetik parametreleri üzerine bir etkisinin olmayacağı beklenir.

Cinsiyet:

Levosetirizin doruk plazma konsantrasyonları ve total emilimi erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık %20 ve %15 daha yüksektir. Genellikle, yarılanma ömrü kadınlarda (7.1 saat),

erkekler (8.6 saat) göre kısmen daha kısa olma eğilimindedir. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0.67 ml/dak/kg) erkeklerdekine (0.59 ml/dak/kg) benzerdir. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadına ve erkeğe uygulanabilir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Levosetirizinin vücuttan görünen temizlenmesi ile kreatinin klerensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levosetirizinin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anurik 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.

Psödoefedrin

Emilim:

Psödoefedrin, oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60mg psödoefedrinin verilmesi yaklaşık 1.5 saat sonra (Tmaks) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) yaratmıştır.

Dağılım:

Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (V_d/F) yaklaşık 2.8 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür.

Eliminasyon:

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13sa^{-1} 'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır.

Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına bağlıdır. Düşük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez.

Yüksek pH'da (>7.0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin C_{maks} değeri 1.5 misli artmıştır. T maks değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış hiçbir spesifik çalışma yoktur.

Yaşlı hastalarda:

Yaşlı hastalarda 60mg psödoefedrin + 8mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1.4 katı olmuştur. Görülen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve V_d/F değişmemiştir. Psödoefedrin ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Levosetirizin

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

Psödoefedrin

Mutajenite: Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Karsinojenite: Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH 102

Laktoz anhidr DC (inek sütü kaynaklı)

Aerosil 200

Magnezyum stearat

HPMC K 100 M

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Opadry II 85G18490 white içeriği:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Makrogol/PEG 3350
Lesitin (soya (E322))
Kapsül içeriği:
Jelatin (sığır jelatini)
İndigotin-FD&C Mavi 2
Eritrosin-FD&C Kırmızı 3

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 14 ve 28 kapsül PA/AL/PVC-Alüminyum blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :17.01.2014
Ruhsat yenileme tarihi :22.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ