

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESPİRA PLUS 5 mg/10 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Desloratadin	5.0 mg
Montelukast (10.4 montelukast sodyuma eşdeğer)	10.0 mg

Yardımcı madde:

Kroskarmeloz sodyum	3.0 mg
Sodyum nişasta glikolat	5.0 mg
Sodyum lauril sülfat	0.03 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz-beyazımsı toz ve bir adet sarı yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet içeren mavi/beyaz renkli kapsül.

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:

Önerilen doz 15 yaş ve üzeri erişkinler için günde bir kapsüldür (5mg desloratadin ve 10mg montelukast).

Uyum için ayrı tabletler halinde desloratadin ve montelukast alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren ZESPİRA PLUS'a geçebilirler.

İntermittan alerjik rinit (semptomların haftada 4 günden daha az ya da 4 haftadan daha kısa süreyle var olması) hastanın öyküsü değerlendirilerek, bu öykü doğrultusunda ZESPİRA PLUS ile tedavi edilmelidir. Semptomlar geçtikten sonra tedaviye son verilebilir ve semptomlar yeniden ortaya çıktığında tedavi tekrar başlatılabilir.

Persistan alerjik rinite (semptomların haftada 4 gün ya da daha fazla ve 4 haftadan daha uzun süreyle var olması), hastalara alerjen temas dönemleri boyunca sürekli tedavi önerilebilir.

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

Uygulama şekli:

ZESPİRA PLUS, ağız yoluyla alınır. ZESPİRA PLUS, bir miktar su ile birlikte ve kapsül içeriği açılmadan, bütün olarak alınmalıdır. ZESPİRA PLUS'ın aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik verilere dayanarak desloratadin başlangıç dozu gün aşırı ve 5 mg tavsiye edilmektedir.

Ciddi böbrek yetersizliği olgularında doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

Grup	Kreatinin klerensi (mL/dakika)	Dozaj ve sıklığı
Hafif	50-79	Gün aşırı 5mg desloratadin
Orta	30-49	Gün aşırı 5mg desloratadin
Ciddi	< 30	Hekim tarafından doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru > 9).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle, ZESPİRA PLUS'ın 15 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

ZESPİRA PLUS bileşenlerinden desloratadinin geriatrik popülasyonda etkinlik ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle geriatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Diğer astım tedavileriyle birlikte ZESPİRA PLUS ile tedavi

ZESPİRA PLUS hastanın var olan tedavisinde eklenebilir.

Birlikte uygulanan tedavilerde dozun azaltılması

Bronkodilatörlerle tedavi:

Tek bronkodilatör kullanımı ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan alerjik kökenli astım hastalarının tedavi rejimine ZESPİRA PLUS eklenebilir. Klinik yanıt alındığında (genellikle ilk dozdan sonra) hastanın bronkodilatör tedavisi tolere edildiği kadar azaltılabilir.

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroid ile tedavi edilen alerjik kökenli astım hastalarında, ZESPİRA PLUS 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 ZESPİRA PLUS tedavisine başlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZESPİRA PLUS içeriğindeki etkin maddelere ya da yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

15 yaşın altındaki çocuklarda etkinlik ve güvenirliliği kanıtlanmamıştır.

Şiddetli böbrek yetersizliği olgularında doz ayarlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

ZESPİRA PLUS'ın akut astım ataklarının tedavisindeki etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle akut astım ataklarını tedavi etmek için kullanılmamalı, hastalara uygun ilaçlarla tedavi önerilmelidir. Akut alevlenmeler sırasında ZESPİRA PLUS tedavisine devam edilebilir.

Birlikte verilen inhale kortikosteroidin dozu tıbbi denetim altında kademeli olarak azaltılabilirse de, oral veya inhale kortikosteroid tedavisi aniden kesilerek yerine ZESPİRA PLUS başlanmamalıdır. Aspirine duyarlılığı olduğu bilinen hastalar, ZESPİRA PLUS kullanırken aspirin veya non-steroidal antiinflamatuvar ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.

Bir klinik farmakoloji çalışmasında alkol ile birlikte alınan desloratadin tablet, alkolün performans bozucu etkilerini potansiyalize etmemiştir.

ZESPİRA PLUS'ın içeriğindeki desloratadin çok ender de olsa bazı insanlarda uyukuluk hali oluşturabilmektedir ve durum araç ve makine kullanma becerilerini bozabilmektedir.

Eozinofili

ZESPİRA PLUS alan hastalarda montelukast içeriğinden dolayı nadir olarak, montelukast tedavisi gören hastalarda olduğu gibi sistemik eozinofili ve bazen de sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen bir vaskülit türü olan Churg-Strauss Sendromu (CSS) ile uyumlu klinik bulgular görülebilir. Bu durum, genellikle sistemik kortikosteroid dozunun azaltılması ile ilişkilidir. Hekimler hastalarda görülebilecek eozinofili, vaskülit döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşme, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropati açısından dikkatli olmalıdır. Montelukast kullanımı ile tanımlanan şartlar arasında nedensel bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte; ZESPİRA PLUS alan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin azaltılması sırasında dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilir.

ZESPİRA PLUS kullanan yetişkin, adölesan ve pediyatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar raporlanmıştır. Pazarlama sonrası verilerde ZESPİRA PLUS kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan davranışlar ve düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, rüya anormallikleri,

halüsinasyonlar, uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar girişimi dahil) ve tremor gibi bozukluklar bildirilmiştir. ZESPIRA PLUS ile ilgili olarak bildirilen pazarlama sonrası bazı raporların klinik özellikleri ile advers etkiler arasında tutarlı bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir.

Hastalar ve doktorlar nöropsikiyatrik olaylar yönünden dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, bu tür değişiklikler ile karşılaşmaları halinde doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Doktorlar bu tür durumların ortaya çıkması halinde ZESPIRA PLUS tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler.

Desloratadin kullanımı, kardiyovasküler sistem problemi olan kişilerde dikkatli gözlem gerektirmektedir.

Bu tıbbi ürünün her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Yapılan çok dozlu etkileşim çalışmalarında ketokonazol, eritromisin, azitromisin, fluoksetin ve simetidin, desloratadinin plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe sebep olmamıştır. Gıda ve greyfurt suyunun desloratadinin dispozyonu üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Desloratadin, alkol ile birlikte alındığında alkolün performans bozucu etkilerini artırmamıştır.

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 kaydadeğer 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. 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

ZESPIRA PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZESPIRA PLUS, hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın bir göstergesi olmadığından; gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ZESPIRA PLUS'ın anne sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, emziren kadınların ZESPIRA PLUS kullanmamaları, ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir. ZESPIRA PLUS'ın, emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (ayrıca bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara

yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ZESPİRA PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZESPİRA PLUS'ın araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanırken tedavi sırasında sersemlik ve uyku hali görülebileceği akılda tutulmalıdır. Doktorların hastaları bu yönde uyarmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi ZESPİRA PLUS'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Her bileşen hakkında ilave bilgi

Desloratadin

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu bir dizi endikasyonu kapsayan klinik araştırmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür.

Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre: 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 $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın:

Bitkinlik, baş ağrısı.

Çok seyrek:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, dispne, kaşıntı, döküntü ve ürtiker).

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın:

Ağız kuruluğu.

Çok seyrek:

Baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, psikomotor hiperaktivite, nöbetler.

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek:

Halüsinasyonlar.

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek:

Taşikardi, palpasyonlar.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek:

Abdominal ağrı, bulantı, kusma, dispepsi, ishal.

Hepatobiliyer bozukluklar

Çok seyrek:

Karaciğer enzimlerinde yükselme, bilirubin artışı, hepatit.

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Çok seyrek:

Miyalji.

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 hastalıkları:

Yaygın:

Karın ağrısı

Klinik çalışmalardaki belirli sayıda hastada yapılan uzun süreli astım tedavisinde erişkinlerde 2 yıla kadar güvenlilik profili değişmemiştir.

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 İstenmeyen Olay Terimi için, klinik çalışmalar veritabanında 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 $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın:

Üst solunum yolu enfeksiyonu*.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek:

Kanama eğiliminde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek:

Karaciğerde eozinofilik infiltrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, uyurgezerlik, huzursuzluk, agresif davranışları içeren ajitasyon ya da düşmanlık hissetme, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk ve tremor*** dahil olmak üzere)

Seyrek:

Dikkat bozuklukları, hafıza azalması

Çok seyrek:

Halüsinasyon, dezoriyantasyon, intihar düşünce ve davranışları (intihar girişimi)

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Baş dönmesi, rehavet, parestezi/hipostezi, nöbet

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek:

Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Epistaksis

Çok seyrek:

Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın:

Diyare**, bulantı**, kusma**

Yaygın olmayan:

Ağız kuruluğu, dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın:

Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

Yaygın olmayan:

Hepatit (hepatosellüler ve karışık düzenli karaciğer hasarının da dahil olduğu kolestatik hepatit)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın:

Döküntü**

Yaygın olmayan:

Morluk, ürtiker, kaşıntı

Seyrek:

Anjiyoödem

Çok seyrek:

Eritema nodozum, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Artralji, kas krampları dahil miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın:

Pireksi**

Yaygın olmayan:

Bitkinlik/halsizlik, huzursuzluk, 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

*** Sıklık kategorisi seyrekdir.

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 (TUFAM)'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

ZESPIRA PLUS ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Desloratadin

Desloratadin ile doz aşımının belirtileri uyuklama, kalp atım hızı ve QT aralığında artış, halüsinasyonlar ve uyuşukluk olmuştur. Aşırı doz vakalarında, absorbe edilmemiş etken maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalı ve semptomatik ve destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Erişkinler ve adolesanlarda 45 mg'a kadar (klinik dozun 9 katı) desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, ciddi herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Desloratadin hemodiyaliz ile elimine edilmemektedir; periton diyalizi ile elimine olup olmadığı bilinmemektedir.

Montelukast

Montelukast ile doz aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda montelukast ve kısa süreli tedavilerde (yaklaşık 1 hafta süreyle) günde 900 mg'a kadar verilen montelukast klinik açıdan istenmeyen bir etki görülmezsizin uygulanmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde ve klinik açıdan istenmeyen bir etki görülmezsizin uygulanmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde ve klinik çalışmalarda günde 150 mg'a kadar dozlarda montelukast ile çocuklarda akut doz aşımı bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları yaşça büyük pediyatrik hastalar ile erişkinlerde güvenilirlik profilini içermektedir. Bildirilen vakaların çoğunda istenmeyen etki yer almamaktadır. En sık gözlenen istenmeyen etkiler; susuzluk hissi, uyku hali, midriyazis, hiperkinezi ve karın ağrısı olmuştur.

Montelukastın peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz yoluyla diyaliz edilip edilmediği bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihistaminikler-H₁ reseptör antagonistleri ve lökotrien reseptör antagonistleri kombinasyonu

ATC Kodu : R06AX27 ve R03DC03

Desloratadin

Desloratadin selektif periferik histamin H₁ reseptör antagonisti aktivite gösteren, sedasyon yapmayan, uzun etkili bir histamin reseptör antagonistedir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine geçişinin olmaması nedeniyle, periferik histamin H₁-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin, yapılan *in vitro* çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. İnsan mast hücreleri ve bazofillerden IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu ve endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun inhibisyonu bu etkiler arasındadır. Bu gözlemlerin taşıdığı klinik önem, henüz doğrulanmayı beklemektedir.

Desloratadin oral liyofilizat, yürütülen iki ayrı tek dozlu araştırmada iyi tolere edilmiş ve bu durum klinik laboratuvar bulguları, fiziksel muayeneler, vital bulgular ve EKG interval verileriyle belgelendirilmiştir. Ayrıca, desloratadin çok dozlu bir araştırmada iyi tolere edilmiştir.

Klinik etkinlik

On dört gün süreyle, günde 20 mg'a kadar desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, istatistik ya da klinik açıdan önemli hiçbir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. On gün süreyle, günde 45 mg (klinik dozun dokuz katı) desloratadin verilen bir klinik farmakoloji araştırmasında, QTc intervalinde uzama görülmemiştir.

Çok dozlu ketokonazol ve eritromisin etkileşim çalışmalarında, desloratadin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Önerilen günlük 5 mg dozda yürütülen klinik araştırmalarda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır.

Klinik araştırmalarda günde tek doz 7.5 mg verilen desloratadin psikomotor performansı etkilememiştir. Erişkinlerde yürütülen bir tek doz çalışmasında 5 mg desloratadin, subjektif uykululuk halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, standart uçuş performansı ölçümlerini etkilememiştir.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün indüklediği performans bozukluğunu ya da uyku halini artırmamıştır. Tek başına ya da alkol ile birlikte verildiğinde, desloratadin ve plasebo grupları arasında psikomotor test sonuçlarında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Alerjik rinitli hastalarda, desloratadin hapsirik, burunda akıntı ve kaşınma, aynı zamanda gözlerde kaşınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaşınma gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Desloratadin tablet, semptomları 24 saat süresince etkili bir

şekilde kontrol altına almıştır. Etkinlik, 12-17 yaş arasındaki hastalarda net bir şekilde ortaya konulmamıştır.

Desloratadinin mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkinliği, rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlar ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, pratikteki problemler ve semptomlar tarafından kısıtlanan günlük aktivitelerde görülmüştür.

Kronik idiopatik ürtikeri olan hastalarda yürütülen altı hafta süreli, plasebo kontrollü iki araştırmada desloratadin, tedavinin birinci gününden itibaren, kaşıntının hafiflemesinde ve derideki kabartı ve kızarıklıkların büyüklük ve sayısının azalmasında etkili olmuştur. Her çalışmada etkiler, 24 saatlik dozlama aralığı süresince değişmeden devam etmiştir. Kronik idiopatik ürtikerde yürütülen diğer antihistaminik araştırmalarında olduğu gibi, antihistaminiklere yanıtız olarak tanımlanan ve azınlıkta olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Kaşıntıda % 50'nin üzerinde iyileşme desloratadin ile tedavi edilen hastaların % 55'inde ortaya çıkarken, plasebo ile tedavi edilenlerde bu oran % 19 olmuştur. Desloratadin ile tedavi aynı zamanda, bu değişkenlerin değerlendirilmesinde kullanılan dört puanlık bir skala ile ölçüldüğü şekilde, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde anlamlı ölçüde azalma sağlamıştır.

Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT₁) reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler bronkokonstriksiyon, muköz sekresyon, damar geçirgenliği ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin intranazal yoldan uygulanması sonucu nazal solunum yolunun direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir.

Montelukast astıma bağlı inflamasyon parametrelerini anlamlı olarak iyileştiren güçlü ve oral yoldan etkili bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT₁ reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β-adrenerjik reseptör gibi farmakolojik bakımdan önemli diğer havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistik aktivite göstermeksizin CysLT₁ reseptöründe LTC₄, LTD₄ ve LTE₄'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

Desloratadin / Montelukast

Persistent alerjik rinitli hastalar desloratadin, montelukastla tek ya da kombine olarak 6 haftalık tedaviye alınmıştır. 20 hasta 10 mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün desloratadin ya da plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Hastalara, semptom skorlama, deri prick testi, spirometri testi, rinometri testi ve nazal lavaj yapılmıştır. Eozinofil katyonik protein seviyeleri nazal lavajla tespit edilmiştir. Ortalama SD total temel nazal semptom skoru tedaviden önce 7.7 +/- 0.55 iken; desloratadinle 3.74 +/- 0.54, montelukastla 3.6+/-0.48 ve desloratadin/montelukast ile kombine kullanımda 3.04 +/-

0.4 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüş en iyi montelukastın desloratadin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

Persistent alerjik rinitli 20 hastada 2 koldan 32 hafta randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. 20 hasta 10 mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün desloratadin ya da plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlerle ayrılmıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerinde (SEM) plasebo alan hastalarda skor 2.16, desloratadin alan hastalarda skor 1.79, montelukast alan hastalarda skor 1.48 ve desloratadin/montelukast alan hastalarda skor 1.59 ölçülmüştür. Montelukastın desloratadin ile kombine olarak verilmesi monoterapilere kıyasla persistent alerjik rinitli hastalarda daha iyi etkiler sağlamıştır.

Mevsimsel alerjik riniti ve hafif intermittan astımı olan 30 hastada randomize, çift-kör, paralel gruplu çalışma yapılmıştır. Hastalara 2 hafta montelukast/desloratadin verilmiştir. Tedaviden önce ve sonra hastalara spirometri, nazal kazıma ve lavaj yapılmıştır. Hastaların nazal semptomları, eozinofil/nötrofil sayıları, IL5 ve IL8 seviyeleri ölçülmüştür. Montelukast/desloratadin ile kombine kullanım nazal semptomları ($p < 0.001$), eozinofilleri ve nötrofilleri ($p < 0.001$), IL5 seviyesini ($p < 0.01$), IL8 seviyesini ($p < 0.05$) anlamlı şekilde azaltmıştır.

Hafiften orta dereceye atopik astımı olan 10 hasta randomize, 4-kol çapraz geçişli plasebo kontrollü bir çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalara plasebo, 5 mg desloratadin, 10 mg montelukast ve 5 mg desloratadin/10 mg montelukast alerjen maruziyetinden 26 saat ve 2 saat önce en az 7 gün boyunca verilmiştir. Geometrik alerjen PC20 ortalaması desloratadin/montelukast, desloratadin, montelukast ve plasebo için sırasıyla 697 U/mL, 338 U/mL, 123 U/mL ve 104 U/mL bulunmuştur. Plaseboya kıyasla kombine tedavi alerjen PC20 seviyesini anlamlı derecede artırmıştır. Montelukast alerjen PC20 seviyesini tek başına 4.8 kat artırırken desloratadin ile kombine tedavi 8.9 kat artırmıştır.

Atopik astımlı 10 hastada alerjen inhalasyonuna maruziyetten 2 saat önce verilen 5 mg desloratadin/10 mg montelukast kombinasyonu ile bunların tek tek uygulanmasını kıyaslayan çok merkezli randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. Metakolin uyarımı alerjen maruziyetinden 24 saat önce ve sonra gerçekleştirilmiştir. Ekshale nitrik oksit değerleri ve sputumdaki inflamatuvar hücre sayılarına bakılmıştır. Desloratadine ve montelukasta kıyasla ilaçların kombine kullanımları astmatik yanıtı daha iyi inhibe etmiştir. Montelukast ekshale NO seviyesini alerjenden 24 saat sonra azaltmıştır. Alerjen etkili sputumdaki eozinofil sayısı desloratadin ve kombine tedavi ile 7 saatte baskılanırken, montelukast ve kombine tedavi ile 24 saatte baskılanmıştır. Tek doz desloratadin ve montelukastın alerjen maruziyetinden 2 saat önce kombine verilmesinin klinik olarak astmatik yanıtı ve eozinofil toplanmasını monoterapilere kıyasla daha iyi ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Astımın değerlendirilmesinde solunum yolu aşırı duyarlılık stimülasyonu önemli mediyatör histamin ve sistein lökotrienleri yanında yararlı bir non-invaziv inflamatuvar yerine konmuş markerdir. Hafiften orta dereceye kadar persistent astımı olan 15 hasta randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışmaya alınmıştır. Hastalara 10 mg montelukast/5 mg desloratadin kombinasyonu, 10 mg montelukast ve plasebo, adenozin monofosfat (AMP) ve mannitol maruziyetinden 10-14 saat önce verilmiştir. Mannitol eşik değer dozu, adenozin monofosfat eşik değer konsantrasyonu ve iyileşme zamanı maruziyetten sonra akciğer fonksiyonları ile ölçülmüştür. Plaseboya kıyasla, montelukast/desloratadin AMP eşik değer konsantrasyonu ve

mannitol eşik değer dozunda sırasıyla 3.2 ve 2.4 kat iyileşme sağlamıştır. Montelukast ise plasebodan farklı değildir. Hem montelukast/desloratadin ve montelukast monoterapisi plaseboyla kıyaslandığında her iki maruziyetten sonra iyileşme zamanında AMP için sırasıyla montelukast/desloratadin için 27 dakika, montelukastta 29 dakika azalma; mannitol için sırasıyla 27 dakika ve 26 dakikalık azalma olmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerli 36 hastada dermografometre kullanılarak randomize olarak 2 hafta günde bir kere 1.kol oral 5 mg desloratadin/plasebo, 2.kol oral 5 mg desloratadin/10 mg montelukast, 3.kol oral plasebo almıştır. 70s basınçtan sonra plasebo grubuna kıyasla desloratadin+montelukast kombine kullanımında papül diyametrelerinde anlamlı azalmalar olmuştur. Kortikosteroid tedavisinden kaçmak isteyen hastalarda kombine olarak desloratadin/montelukast kullanımının, basınca bağlı ürtikerde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kronik ürtikeri olan 81 hastada randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bir hafta süren tek-kör plasebo kontrollü çalışmayı altı haftalık çift-kör aktif tedavi periyotları takip etmiştir. Hastalar 5 mg desloratadin/plasebo, 5 mg desloratadin/10 mg montelukast, oral plasebo almıştır. Desloratadin/montelukast ile birlikte kullanımda kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesi ölçüğünde anlamlı etkiler elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ZESPİRA PLUS, oral olarak verildikten sonra, desloratadin ve montelukast doruk plazma konsantrasyonlarına 3 saat sonra ulaşmaktadırlar. ZESPİRA PLUS'ın emilim hızı ve miktarı tek tablet olarak verilen desloratadin ve montelukastın biyoyararlanımına eşdeğerdir.

Desloratadin

Emilim:

Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır. Desloratadinin terminal faz yarılanma ömrü yaklaşık 27 saattir. Desloratadinin birikim derecesi, yarılanma ömrü (yaklaşık 27 saat) ve günde tek doz uygulama sıklığı ile uyumludur. Desloratadinin biyoyararlanımı 5 ile 20 mg aralığında doz ile orantılıdır.

Yiyecekler desloratadin oral liyofilizatın EAA ve Cmaks değerlerini etkilemez; ancak yiyecekler desloratadinin Tmaks değerini 2.5'ten 4 saate, 3-OH-desloratadinin Tmaks değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Ayrı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

Dağılım:

Desloratadin plazma proteinlerine orta derecede (% 83 - % 87) bağlanır. 14 gün süreyle günde tek doz (5 mg ile 20 mg) desloratadin uygulamasını takiben, klinik olarak önem taşıyan herhangi bir ilaç birikim belirtisi bulunmamıştır.

Biyotransformasyon:

Desloratadin, metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'ü *in-vivo* ortamda inhibe etmez ve *in-vitro* çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini, ayrıca P-glikoprotein substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı erişkin olgularda tablet formülasyonu ile yürütülen bir çok-dozlu farmakokinetik çalışmada, dört olgunun desloratadin yavaş metabolize ettiği bulunmuştur. Bu olgularda 7. saat civarındaki Cmaks konsantrasyonu yaklaşık 3 kat daha yüksektir ve terminal fazdaki yarılanma ömrü 89 saat civarındadır.

Bir farmakolojik ve klinik araştırmalar serisinde, olguların % 6'sında desloratadinin plazma konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Bu yavaş metabolize edici fenotipin prevalansı erişkin (% 6) ve 2-11 yaş arası pediyatrik (% 6) olgularda karşılaştırılabilir nitelikte ve siyahlarda (erişkinler % 18, pediyatrik olgular % 16), beyazlara (erişkinler % 2, pediyatrik olgular % 3) kıyasla daha yüksektir; ancak bu olgulardaki güvenlilik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

Eliminasyon:

Desloratadin, ortalama eliminasyon yarı-ömrü 27 saat olarak hesaplanmıştır.

5-20 mg arasında değişen tek oral dozları izleyen Cmaks ve EAA değerleri, dozla orantılı olarak artmıştır. 14 günlük kullanım sonrası birikim derecesi, eliminasyon yarı-ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması, ¹⁴C-desloratadin dozunun yaklaşık % 87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda dışkıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin Tmaks ve eliminasyon yarı-ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Desloratadin önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Herhangi bir birikim olmaz.

Montelukast

Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. Erişkinlere aç karnına 10 mg'lık film kaplı tablet verildiğinde ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (Cmaks) 3 saatte (Tmaks) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım % 64'tür. Oral biyoyararlanım ve Cmaks standart yemekten etkilenmemektedir. 5 mg çiğneme tabletini aç karnına alan erişkinlerde ortalama Cmaks değerine 2-5 saatte ulaşılır. Oral biyoyararlanım montelukast aç karnına alındığında % 73 iken, tok karnına alındığında % 63'e düşer.

Dağılım:

Montelukast plazma proteinlerine % 99'dan fazla bağlanır. Montelukast kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litredir. Ek olarak dozdan 24 saat sonra diğer tüm dokularda radyoaktif işaretli madde konsantrasyonları çok az miktarda bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Montelukast kapsamlı bir şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin kararlı durum plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 3A4 ve 2C9'un montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, eritromisin) ve 2C9 inhibitörlerinin (örneğin; flukonazol) montelukast farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmamıştır. *In vitro* çalışmalarda terapötik plazma konsantrasyonlarındaki montelukast sitokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6'yı inhibe etmemiştir.

Eliminasyon:

Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dakika'dır. Radyoaktif işaretli montelukastın oral dozunu takiben radyoaktivitenin % 86'sı 5 günlük fekal birikimde % 0.2'den azı idrarda elde edilmiştir. Montelukastın oral biyoyararlanım hesapları da buna eklendiğinde, montelukast ve metabolitlerinin hemen hemen tümüyle safrayla atıldığı ortaya çıkmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Montelukast farmakokinetiği 50 mg oral dozlara kadar hemen hemen doğrusaldır. Günde 1 kez 10 mg günlük dozu ile ana ilaçta az miktarda (% 14) birikme mevcuttur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel hasta grupları:

Yaşlılarda veya hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru > 9). Montelukast ve metabolitleri idrardan atılmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda özel doz ayarlaması önerilmemektedir.

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 güvenlilik verileri

Desloratadin

Desloratadin, loratadinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen klinik-öncesi çalışmalarda, desloratadin temasıyla kıyaslanabilir düzeylerdeki desloratadin ve loratadinin toksisite profilleri arasında kalitatif ya da kantitatif farklılıklar bulunmadığı ortaya konulmuştur. Desloratadin ile elde edilen klinik-dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesine yönelik konvansiyonel çalışmalar temelinde, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Ağızda dağılan tablet ile yürütülen klinik öncesi ve klinik irritasyon çalışmalarının toplu analizinde, bu formülasyonun klinik kullanımda lokal irritasyon riski taşımadığı saptanmıştır. Desloratadin ve loratadin ile yürütülen çalışmalarda karsinojenik potansiyelin bulunmadığı gösterilmiştir.

Montelukast

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, ALT'de, glukozda, fosforda ve trigliseridlerde minör serum biyokimyasal değişimleri gözlenmiştir. Hayvanlarda toksisitenin

belirtisi tükürük atılımında artış, gastrointestinal semptomlar ve iyon dengesizliğidir. Bu klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 17 katından daha büyük dozlarında görülür. Maymunlarda, 15 mg/kg/gün dozlarında yan etkiler meydana gelmiştir (klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 232 katından daha fazla). Hayvan çalışmalarında, montelukast fertilitiyi etkilemez. Tavşanlar ile yapılan çalışmalarda, tamamlanmamış osifikasyonun daha büyük insidansının klinik dozda görülen sistemik maruz kalmadan 24 kat daha fazla olduğu görülür. Farelerde anormallikler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat
Kalsiyum hidrojen fosfat
Sodyum nişasta glikolat
Jelatin
Sodyum lauril sülfat
Saf su
Titanyum dioksit
Siyah demir oksit
İndigo carmine mavi
Hidroksipropil metil selüloz
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 30 ve 90 kapsül içeren Al/Al folyo blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Fax: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2014/485

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.06.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ