

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESNORM 2,5/5 mg çiğneme tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Desloratadin	2,5 mg
Montelukast sodyum	5,196 mg (5 mg montelukasta eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951)	0,80 mg
Kroskarmelloz sodyum	16,00 mg
Mannitol (E421)	118,030 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti

Beyaz, oval, bikonveks çiğneme tabletler.

### 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 DESNORM 2,5/5 mg çiğneme tableti kullanılır.

6-14 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet DESNORM 2,5/5 mg çiğneme tableti kullanılır.

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

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

### **Uygulama şekli:**

DESNORM, ağız yoluyla çiğnenerek alınır.

DESNORM aç ya da tok alınabilir. Ancak yiyecek ile alınması durumunda, yiyeceklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Desloratadin

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin veri yoktur.

Montelukast

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2.).

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2.). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle DESNORM'un 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

Desloratadin

Pediyatrik popülasyonda (6-14 yaş) uygulama şekli yukarıda verilmektedir.

Montelukast

Montelukastın 6-14 yaş arası astımlı pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği, yeterli, iyi kontrol edilmiş çalışmalarda ortaya koyulmuştur. Bu yaş grubundaki güvenlilik ve etkililik profilleri erişkinlerdekiyle benzerdir.

## **Geriyatrik popülasyon:**

Desloratadin

Geriyatrik popülasyonda etkililik ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

Montelukast

Montelukast klinik çalışmalarına dahil edilen toplam denek sayısının %3.5'ini 65 yaş ve üzeri kişiler ve %0.4'ünü 75 yaş ve üzeri kişiler oluşturmuştur. Bu kişiler ile daha genç kişiler arasında güvenlilik veya etkililik bakımından genel farklar gözlenmemiş ve bildirilen diğer deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasında yanıtlar yönünden farklar belirlememiştir. Ancak bazı yaşlı kişilerde duyarlılığın artması dışlanamaz.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

DESNORM, desloratadine, montelukasta veya tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve fenilketonüri hastalarında kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

DESNORM'un, 6 yaşın altındaki çocuklardaki etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Bu nedenle kullanılmamalıdır.

Desloratadin ile ilişkili

Erişkinlerin ve 2-11 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %6'sı, desloratadini fenotipik olarak zayıf metabolize ederler ve yüksek düzeyde maruziyet gösterirler. Desloratadini zayıf metabolize eden 2-11 yaş arasındaki çocuklarda güvenliliği, ilacı normal metabolize eden çocuklardaki ile aynıdır. Desloratadinin, desloratadini iyi metabolize edemeyen 2 yaşından küçük çocuklardaki etkileri incelenmemiştir.

Desloratadin şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Montelukast ile ilişkili

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.

#### Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast kullanımı sırasında ajitasyon, saldırgan davranışlar veya düşmanlık hissetme, endişe, depresyon, disoryantasyon, rüya anormallikleri, halüsinasyonlar, uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar girişimi dahil) ve tremor gibi bozukluklar bildirilmiştir. Montelukast 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 DESNORM tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

#### Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, montelukast gibi antiastım ajanlarıyla tedavi edilen hastalar sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler; bu tabloya, genellikle sistemik kortikosteroid ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda 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 antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

Aspartam uyarısı

Bu tıbbi ürün fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonüri olan insanlar için zararlı olabilir.

Mannitol uyarısı

Yardımcı madde olarak 118,030 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler

Ertiromisin ya da ketokonazolün birlikte kullanıldığı, desloratadinle yapılmış klinik çalışmalarda klinik bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Desloratadin alkolle bir arada alındığı klinik farmakoloji çalışmalarında, desloratadin alkolün performansı zayıflatıcı etkisini artırmamıştır ( bkz. bölüm 5.1).

Desloratadin oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir.

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler

Montelukast astım profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. 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.

*In 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 (rn., paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

Sarı kantaron (St.John's Wort) bitkisi ile eş zamanlı kullanılması durumunda montelukast düzeyleri azalabilir.

*İn vitro* alışmalar montelukastın CYP 2C8 ve daha az düzeyde olmak üzere 2C9 ve 3A4'n 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 (rn., 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 düşünülmemektedir. Dolayısıyla gemfibrozil veya diğer CYP2C8 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmemektedir. Ancak advers reaksiyonlarda bir artış potansiyeli nedeni ile dikkatli olunmalıdır. *İn vitro* verilere göre, CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (rn, 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 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'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

DESNORM oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

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

DESNORM'un içeriğindeki desloratadin ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda üreme toksisitesi bulunmamaktadır.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle hamilelik süresince DESNORM kullanılması tavsiye edilmez.

Mevcut gebelik veri tabanlarının sınırlı verileri, tüm dünyada pazarlama sonrası kullanım sırasında nadiren bildirilen malformasyonlar (örneğin, uzuv defektleri) ile montelukast arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koymamaktadır.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle hamilelik süresince kullanılması tavsiye edilmez.

### **Laktasyon dönemi**

Desloratadin anne sütünde DESNORM'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

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

DESNORM emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda üreme toksisitesi bulunmamaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

erişkinlerin EAA'sının yaklaşık 160 katıydı) kadar oral dozlarda erkek sıçanlarda fertilité üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Montelukastın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DESNORM'un araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi gözlenmemiştir. Ancak hastalara çok seyrek de olsa, uyku hali, uyuşukluk ve baş dönmesi oluşabileceği ve bu durumun araç ve makine kullanımını etkileyebileceği belirtilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

##### **Desloratadin**

Pediyatrik popülasyondaki klinik çalışmalarda, desloratadin 6 ay ila 11 yaş arasındaki 246 çocuğa verilmiştir. 2 ila 11 yaş arasındaki çocuklarda advers olay sıklığı, desloratadin ve plasebo kullanan gruplarda benzer bulunmuştur. 6 ila 23 aylık bebeklerde plaseboya kıyasla daha fazla görülen en yaygın bildirilen yan etkiler diyare (%3.7), ateş (%2.3) ve uykusuzluktur (%2.3).

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu endikasyonları kapsayan klinik çalışmalarda, önerilen 5 mg günlük dozda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür. Plasebodan daha fazla görülen ve en yaygın bildirilen yan etkiler, bitkinlik (%1.2), ağız kuruluğu (%0.8) ve baş ağrısı (%0.6)'dır. Klinik çalışmada 578 adolesan hasta, 12 ila 17 yaş, çok yaygın olarak bildirilen advers olay baş ağrısıdır, desloratadin alan hastaların %5.9'unda, plasebo alanların ise %6.9'unda oluştuğu bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda plasebodan daha fazla rapor edilen ve pazarlama sonrası rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)



<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Desloratadin ile görülen advers reaksiyonlar</b>
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	Çok seyrek	Halüsinasyonlar
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın Çok seyrek	Baş ağrısı Baş dönmesi, somnolans, insomnia, psikomotor hiperaktivite, nöbetler
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Çok seyrek	Taşikardi, palpasyon
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın Çok seyrek	Ağız kuruluğu Karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, diyare
<b>Hepatobilier hastalıklar</b>	Çok seyrek	Karaciğer enzimlerinde artış, bilirubin seviyesinde artış, hepatit
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>	Bilinmiyor	Fotosensitivite
<b>Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Çok seyrek	Miyalji
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	Yaygın Çok seyrek	Bitkinlik Hipersensitivite reaksiyonları (anaflaksi, anjiyoödem, dispne, pruritus, döküntü ve ürtiker).

#### Montelukast

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)

10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 erişkin hastada

5 mg çiğneme tabletleri 6-14 yaş arasındaki 1750 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir.

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:

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Yetişkin hastalar 15 yaş ve üzeri (iki 12 haftalık çalışma n=795)</b>	<b>Pediyatrik hastalar 6-14 yaş (bir 8 haftalık çalışma; n=201) (iki 56 haftalık çalışma; n=615)</b>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı	Baş ağrısı
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Karın 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 güvenlilik profili değişmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası montelukast kullanımında bildirilen istenmeyen reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır.

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık</b>	<b>Adverse olay</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu†
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Seyrek	Kanama eğiliminde artış
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Yaygın olmayan:	Anaflaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları
	Çok seyrek	Karaciğere eozinofilik infiltrasyon

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık içeren ajitasyon, depresyon, uyurgezerlik, psikomotor hiperaktivite (irritabilite, huzursuzluk, tremor § dahil)
	Seyrek	Dikkat eksikliği, unutkanlık
	Çok seyrek	Halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), dezoryantasyon
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Baş dönmesi, sersemlik, parestezi/hipoestezi, nöbet
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Seyrek	Çarpıntı
<b>Solunum sistemi hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Epistaksis
	Çok seyrek	Churg-Strauss Sendromu (CSS) (bkz. bölüm 4.4.)
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın	Diyare <sup>‡</sup> , bulantı <sup>‡</sup> , kusma <sup>‡</sup>
	Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu, dispepsi
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	Yaygın	Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme
	Çok seyrek	Hepatit (hepatoselüler ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu kolestatik hepatit)
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Yaygın	Döküntü <sup>‡</sup>
	Yaygın olmayan	Morluk, ürtiker, prurit
	Seyrek	Anjiyoödem
	Çok seyrek	Eritema nodozum, eritema

		multiforme
<b>Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Artralji, kas krampları dahil miyalji
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	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: Seyrek

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DESNORM ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur. DESNORM içeriğindeki etken maddelere ilişkin doz aşımı ve tedavisine ilişkin bilgiler aşağıda sunulmuştur.

##### Desloratadin

Doz aşımı durumunda, absorbe edilmemiş etkin maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalıdır.

Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir.

Erişkinler ve adolesanlarda 45 mg'a kadar desloratadin uygulanan (klinik dozun 9 katı) çok dozlu bir klinik araştırmada, klinik olarak önemli herhangi bir etki gözlenmemiştir.

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

#### Montelukast

Montelukast doz aşımının tedavisiyle ilgili spesifik bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında montelukast erişkin hastalara 22 hafta süreyle günde 200 mg'ye kadar dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla karşılaşmamıştır.

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

Montelukastın periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antihistaminikler-H<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ve lökotrien reseptör antagonistleri kombinasyonu

ATC kodu: R06AK

#### Desloratadin

##### Etki mekanizması

Desloratadin sedasyon yapmayan, uzun etkili, potent, selektif periferik histamin H<sub>1</sub>- reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan sonra santral sinir sistemine girmemesi nedeniyle, periferik histamin H<sub>1</sub>-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin, yapılan *in vitro* çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. Bunlar IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin insan mast hücrelerinden/bazofillerden

salınımının inhibisyonunu ve endotel hücrelerinde adezyon molekülü P-selektinin ekspresyonunun inhibe edilmesini içerir. Bu gözlemlerin klinik önemi henüz doğrulanmamıştır.

#### Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) mast hücresi ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikosanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 (CysLT<sub>1</sub>) reseptörü, insan solunum yolunda (solunum yolundaki düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajlar) ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreleri) bulunur. CysLT'ler astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir. Astımda lökotrienlerin aracılık ettiği bronkokonstriksiyon, müköz sekresyon, damar geçirgenliği, ve eozinofil birikimini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler alerjen ile karşılaşmadan sonra hem erken hem de geç faz reaksiyonlarında burun mukozasından salıverilir ve alerjik rinit semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin intranasal yolla uygulanmasının burun hava yolunda direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

##### Desloratadin ile yapılan klinik çalışmalar

Desloratadinin güvenliliği üç pediyatrik çalışmada gösterilmiştir. 6 ay ila 11 yaşındaki antihistaminik tedavisi almaya aday olan çocuklar, 1 mg (6 ila 11 ay), 1.25 mg (1 ila 5 yaş) veya 2.5 mg (6 ila 11 yaş) günlük doz almıştır. Klinik laboratuvar testleri, vital bulgular ve QTc (düzeltilmiş QT) içeren EKG (Elektrokardiyografi) verileri, tedavinin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Önerilen dozda verildiğinde, desloratadinin farmakokinetik aktivitesi pediyatrik ve erişkin popülasyonlarda karşılaştırılabilir düzeydedir. Mevsimsel alerjik rinit/kronik idiyopatik ürtiker seyri ve desloratadin profili erişkin ve pediyatrik hastalarda benzer olduğundan, desloratadinin erişkinlerdeki etkinliği, pediyatrik popülasyona ekstrapole edilebilir.

14 gün boyunca, günde 20 mg'a kadar desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, istatistik ya da klinik açıdan önemli hiçbir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. Desloratadin on gün süreyle, günde 45 mg (klinik dozun dokuz katı) verildiği bir klinik

farmakoloji çalışmada, QTc aralığında (EKG’de Q dalgası ile T dalgası arasındaki süre) uzama gözlenmemiştir.

Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Önerilen günlük 5 mg dozda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır.

Desloratadin klinik araştırmalarda 7.5 mg günlük dozda bile psikomotor performansı etkilememiştir. Bir tek doz çalışmasında desloratadin 5 mg, sübjektif uyku halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, standart uçuş performansı ölçümlerini etkilemez.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, alkolle birlikte uygulama alkolün neden olduğu performans zayıflaması ya da uykusuzluk artışına neden olmaz. Desloratadin ve plasebo grupları arasında yapılan psikomotor test sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Desloratadin, tek başına ya da alkol ile birlikte alındığında, alkolün performans bozucu etkilerini artırmamıştır.

Çok dozlu ketokonazol ve eritromisin, etkileşim çalışmalarında, desloratadin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Desloratadin mevsimsel alerjik rinitin alevlenmesini azaltmada, rino-konjunktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlamada etkindir. En büyük iyileşme, semptomlarca kısıtlanan günlük aktiviteler ve pratik problemlerinin alanında görülmüştür.

Kronik idiyopatik ürtiker, etiyolojisi ne olursa olsun arka plandaki fizyopatolojinin benzer olması ve prospektif çalışmalara katılacak kronik hastaların daha kolay bulunabilmesi nedeniyle, ürtikere bir klinik model olarak incelenmiştir. Histamin salınması tüm ürtikeryal hastalıklara yol açan bir neden olduğundan, desloratadinin klinik kılavuzlarda da önerildiği gibi, kronik idiyopatik ürtikere ilave olarak diğer ürtikeryal hastalıklardaki semptomların giderilmesinde de etkili olması beklenir.

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda yürütölen 6 haftalık iki plasebo-kontrollü çalışmada, desloratadin, tedavinin birinci gününden itibaren, kaşıntının hafiflemesinde ve derideki kabartı ve kızarıklıkların büyüklük ve sayısının azalmasında etkili olmuştur. Her iki çalışmada da, etki, 24 saatlik dozlama aralığı süresince değişmeden devam etmiştir. Kronik idiyopatik ürtikerdeki diğer antihistaminik çalışmalarında, antihistaminiklere yanıt vermeyen hastaların bir kısmı çalışmadan çıkarılmıştır. Desloratadinle tedavi edilen %55 oranındaki hastaların %50’sinde plaseboyla tedavi

edilen %19 oranındaki hastaya göre pruritusta iyileşme gözlemlenmiştir. Desloratadin ile tedavi aynı zamanda, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde azalma ile dört puanlı skalada ölçülen, uyku ve günlük fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır.

#### Montelukast ile yapılan klinik çalışmalar

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında günde tek doz 10 mg montelukast, sabah FEV1 ölçümlerinde (başlangıca göre değişiklik %10.4'e karşı %2.7), sabah pik ekspiratuar akım hızında (PEFR) (başlangıca göre değişiklik 24.5 L/dakikaya karşı 3.3 L/dakika) anlamlı düzelme ve toplam  $\beta$ -agonist kullanımında anlamlı azalma (başlangıca göre değişiklik -%26.1'e karşı %-4.6) sağlamıştır. Hasta tarafından bildirilen gece ve gündüz astım semptomu skorlarındaki düzelme, plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla idi.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, montelukast'ın inhale kortikosteroidlerin klinik etkilerine katkıda bulunabileceğini (inhale beklametazon+montelukast- beklametazon karşılaştırmasında başlangıca göre değişiklik %'si sırasıyla FEV1 için % 5.43'e karşı %1.04;  $\beta$ -agonist kullanımı: %-8.70'e karşı %2.64) göstermiştir. İn hale beklametazon (spacer cihazı ile günde iki kez 200  $\mu$ g) ile karşılaştırıldığında, her ne kadar 12 haftalık çalışma boyunca beklametazon'un sağladığı ortalama tedavi etkisi daha fazla (montelukast- beklametazon karşılaştırmasında başlangıca göre değişiklik %'si sırasıyla FEV1 için % 7.49'a karşı %13.3;  $\beta$ -agonist kullanımı: %-28.28'e karşı %- 43.89) ise de, montelukast daha hızlı bir başlangıç yanıtı göstermiştir. Bununla birlikte beklametazon ile karşılaştırıldığında, montelukastla tedavi edilen hastaların yüksek bir yüzdesinde benzer klinik yanıtlar elde etmiştir (örneğin beklametazon ile tedavi edilen hastaların % 50 'sinde başlangıca göre FEV1'de %11 ya da daha fazla düzelme görülürken, montelukastla tedavi edilen hastaların %42'sinde aynı yanıt elde edilmiştir).

6-14 yaş arası pediatrik hastalarda yapılan 8 haftalık bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, günde bir kez 5 mg montelukast, solunum fonksiyonlarında anlamlı düzelmeler (FEV1 için başlangıca göre değişiklik %8.71'e karşı %4.16; Sabah PEFR için başlangıca göre değişiklik 27.9 L/dakikaya karşın 17.8 L/dakika) ve "gerektiğinde"  $\beta$ -agonist kullanımında azalma (başlangıca göre değişiklik -%11.7'e karşı +% 8.2) sağlamıştır.

Orta dereceli persistan astım hastası, 6-14 yaş arası pediatrik hastalarda yapılan, montelukast'ın astımın kontrol altına alınmasında etkililiğini inhale flutikazon ile karşılaştıran 12 aylık bir çalışmada, montelukast birincil sonlanım noktası olan "kurtarıcı astım ilacı kullanılmayan"



günlerin (RFD) yüzdesinin artışında flutikazon'dan daha aşağı değildi. 12 aylık bir tedavi dönemine göre ortalaması alındığında, montelukast grubunda RFD yüzdesi 61.6'dan 84.0'a çıkarken flutikazon grubunda, 60.9'dan 86.7'e çıkmıştır. RFD yüzdesindeki LS (least squares; en küçük kareler) ortalama artışında gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi (-2.8, %95 güven aralığı -4.7, -0.9), ancak önceden tanımlanmış sınır içinde klinik olarak daha aşağı değildi. Gerek montelukast, gerekse flutikazon 12 aylık tedavi dönemi süresince değerlendirilen astım kontrolü ikincil değişkenlerinde iyileşme sağladı:

Montelukast grubunda FEV1 1.83 L'den 2.09 L'ye flutikazon grubunda ise 1.85 L'den 2.14 L'ye çıktı. FEV1 LS ortalama artışında gruplar arası farklılık -0.02 L olup % Güven aralığı -0.06, 0.02 idi. Başlangıca göre öngörülen FEV1 %'sinde ortalama artış montelukast grubunda %0.6 ve flutikazon tedavi grubunda %2.7 idi. Öngörülen FEV1 %'sindeki başlangıca göre değişiklik için LS ortalamalarındaki fark % -2.2, %95 güven aralığı -3.6, -0.7 idi.

Montelukast grubunda  $\beta$ -agonist kullanılan günlerin yüzdesi 38.0'dan 15.4'e düşerken, flutikazon grubunda 38.5'tan 12.8'e düştü.  $\beta$ -agonist kullanılan günlerin yüzdesi için LS ortalamalarında gruplar arası fark anlamlı idi: 2.7 (% 95 Güven aralığı 0.9- 4.5).

Bir astım atağı geçiren (astım atağı, astımda, oral kortikosteroid, randevulu kontroller dışında doktora ya da acil servise başvurulmasını ya da hastanede yatışı gerektiren kötüleşme dönemi olarak tanımlanır) hasta yüzdesi, montelukast grubunda 32.2, flutikazon grubunda ise 25.6 idi; olasılık oranı (%95 Güven aralığı) anlamlı idi: 1.38 (1.04- 1.84).

Çalışma dönemi boyunca sistemik (başlıca oral yolla) kortikosteroid kullanan hastaların yüzdesi montelukast grubunda %17.8, flutikazon grubunda ise %10.5 idi. LS ortalamalarında gruplar arası fark %7.3 (%95 Güven aralığı 2.9-11.7) olup, anlamlı idi.

Erişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çalışmada, egzersize bağlı bronkokonstriksiyonda (EIB) anlamlı azalmalar görülmüştür (FEV1'deki maksimum düşüş, montelukast % 22.33 plasebo içinse % 32.40 idi; başlangıç FEV1'de %5 düzelme için gereken süre 44.22 dakikaya karşın 60.64 dakika idi). Bu etki 12 haftalık çalışma dönemi boyunca süreklilik gösterdi. EIB'de azalma aynı zamanda 6-14 yaş arası pediatrik hastalarda yapılan kısa süreli bir çalışmada da görüldü (FEV1'deki maksimum düşüş % 18.27'e karşın % 26.11; başlangıç FEV1'de %5 düzelme için

gereken süre 17.76 dakikaya karşın 27.98 dakika). Her iki çalışmada da etki, günde bir kez dozlama aralığının sonunda gösterilmiştir.

Eş zamanlı olarak inhale ve/veya oral kortikosteroid alan aspirine duyarlı astım hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında, montelukast tedavisi astım kontrolünde anlamlı düzelmeler sağlamıştır (başlangıca göre FEV1'deki değişiklik %8.55'e karşın %-1.74 ve toplam  $\beta$ -agonist kullanımında başlangıca göre azalma % -27.78'e karşın % 2.09).

#### Desloratadin/Montelukast ile yapılan klinik çalışmalar

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 dönemlere 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 grup çalışması 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 enflamatuvar 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 yaralı bir non-invaziv enflamatuvar yerine konmuş markerdir. Hafiften orta dereceye kadar persistent astımı olan 15 hasta randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışmaya alınmıştır. Hastalara 10 mg montelukast/5mg 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 27dakika ve 26 dakikalık azalma olmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerli 36 hastada dermographometre 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 kullanılması 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 ölçeğinde anlamlı etkiler elde edilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

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

Desloratadin

#### Emilim:

Desloratadin plazma konsantrasyonları, yetişkin ve adolesanlarda uygulamadan sonra 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum plazma konsantrasyona 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.

#### Dağılım:

Bir dizi farmakokinetik ve klinik çalışmalarda, gönüllülerin %6'sı daha yüksek desloratadin konsantrasyonuna ulaşmıştır. Desloratadini az metabolize eden bu fenotipin prevalansı erişkin

(%6) ve 2-11 yaş arası pediyatrik gönüllülerde (%6) benzer iken, her iki popülasyonda siyahlarda (%18 erişkin, %16 pediyatrik) beyazlara (%2 erişkin, %3 pediyatrik) kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı erişkin gönüllülerde tablet formülasyonu ile yürütülen bir çoklu-doza farmakokinetik çalışmada, dört gönüllünün desloratadine daha az metabolize ettiği saptanmıştır. Bu kişilerde  $C_{max}$  konsantrasyonu yaklaşık 7 saatte 3 kat daha yüksekti ve terminal faz yarı-ömrü yaklaşık 89 saattir.

Alerjik rinit tanısı koyulmuş, 2-11 yaş arası zayıf metabolize eden pediyatrik hastalarda şurup formülasyonu ile yapılmış çoklu doza farmakokinetik çalışmalarında benzer farmakokinetik parametreler gözlemlenmiştir. Desloratadine maruziyette (EAA) 6 kat daha yüksek ve  $C_{max}$  3-6 saatte yaklaşık 3-4 kat daha yüksek olan 120 saat terminal yarı ömürdür. Yaşa uygun dozlarda pediyatrik zayıf metabolize edenler ve yetişkinlere maruz kalım benzerdir. Bu hastalarda genel güvenilirlik profili genel popülasyona göre farklı değildir. Desloratadine 2 yaşın altındaki zayıf metabolize edenlerde etkileri incelenmemiştir.

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

#### Biyotransformasyon:

Desloratadine metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. CYP3A4 ve CYP2D6'nın spesifik inhibitörleri ile in vivo çalışmalar bu enzimlerin desloratadine metabolizmasında etkili olmadığını göstermiştir. Desloratadine CYP3A4 veya CYP2D6'yı inhibe etmemektedir ve P-glikoprotein substratı veya inhibitörü değildir.

#### Eliminasyon:

Desloratadine 7.5 mg dozda kullanıldığı tek dozlu bir çalışmada, besinlerin (yağ ve kalori zengin kahvaltı) desloratadine dispozisyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada da, greyfurt suyunun desloratadine dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Montelukast

Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. 10 mg'lık film kaplı tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3 saatte ( $T_{maks}$ ) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Oral biyoyararlanım ve  $C_{maks}$  standart öğünden etkilenmez. 5 mg çiğneme tabletini aç karnına alan erişkinlerde ortalama  $C_{maks}$  değerine 2-5 saatte ulaşılır. Güvenlilik ve etkinlik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. 5 mg çiğneme tabletiyle  $C_{maks}$ 'a yetişkinlerde açken uygulamadan 2 saat sonra ulaşılır. Ortalama biyoyararlanım %73'dür ve standart bir öğünle %63'e düşer.

Dağılım:

Montelukast plazma proteinlerine %99'dan daha yüksek oranda bağlanır. Montelukast kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litre arasındadır. Radyoizotopla işaretlenmiş montelukast ile sıçanlarda yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerini minimal olarak geçtiğini göstermektedir. Ayrıca, radyoizotopla işaretlenmiş materyalin dozdan sonra 24 saatteki konsantrasyonları diğer tüm dokularda minimaldir.

Biyotransformasyon:

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

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

### Eliminasyon:

Montelukastın plazma klerensi sağlıklı erişkinlerde ortalama 45 mL/dakika'dır. 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.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Montelukastın farmakokinetik verileri 50 mg'ye kadar oral dozlarda lineere yakındır. 10 mg montelukastın günde tek doz kullanımı sırasında ana ilaç plazmada çok az miktarda birikmiştir (yaklaşık %14).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Desloratadin

### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda uygulama şekli yukarıda verilmektedir.

### Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda etkililik ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

### Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin veri yoktur.

Montelukast

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

### Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Montelukast ve metabolitleri safra yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması beklenmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

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 güvenlilik verileri**

#### **Desloratadin**

Desloratadin, loratidinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile gerçekleştirilen klinik dışı çalışmalar, önerilen dozda desloratadin uygulandığında, loratadin ile benzer kalitatif ve kantitatif toksisite profili olduğunu göstermiştir.

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesinin yer aldığı, desloratidin ile gerçekleştirilen klinik dışı çalışmaların verileri, insanlar için bir tehlike olmadığını göstermiştir. Loratadin ile yürütülen çalışmalarda, karsinojenik potansiyelin bulunmadığı kanıtlanmıştır.

#### **Montelukast**

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

Farelerde ve sıçanlarda 5000 mg/kg'a (test edilen maksimum doz) kadar montelukast sodyum dozlarının (farelerde 15,000 mg/m<sub>2</sub> ve sıçanlarda 30,000 mg/m<sub>2</sub>) tekli oral uygulanmasından sonra hiçbir ölüm gözlenmemiştir. Bu doz, önerilen günlük erişkin insan dozunun (50 kg ağırlığındaki hasta baz alınarak) 25,000 katına denktir.



Farelerde günde 500 mg/kg'a kadar (sistemik maruz kalımın yaklaşık >200 katı) montelukast dozlarının UVA, UVB veya görünür ışık spektrumlarında fototoksik olmadığı saptanmıştır. Montelukast kemirgen türlerinde in vitro ve in vivo testlerde mutajenite veya tümör oluşumu göstermemiştir

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz

Mannitol (E 421)

Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)

Hidroksipropil selüloz (HPC LH-11)

Magnezyum stearat

Aspartam (E 951)

Çilek aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30, 90 çiğneme tableti içeren, PA/AL/PVC-Alüminyum Blister ve karton kutuda 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

224/57

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 30.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**