

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXDUAL 5 mg /10 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg  
Montelukast (10,4 mg Montelukast sodyuma eşdeğer)10 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz Granül(sığır sütü)	91,2 mg
Laktoz Monohidrat (sığır sütü)	151,3 mg
Lesitin (soya)	0,16 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

FİXDUAL, pembe renkli yuvarlak bikonveks film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz 15 yaş ve üzeri erişkinler için günde bir tablettir (5 mg levosetirizin dihidroklorür ve 10 mg montelukast).

Uyum için ayrı tabletler halinde levosetirizin ve montelukast alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren FİXDUAL'e geçebilirler.

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

Kullanım süresi şikayetlerin türüne, süresine ve seyrine bağlıdır. Saman nezlesi için 3-6 hafta; kısa süre polene maruz kalma durumunda ise bir haftalık bir süre genellikle yeterli olmaktadır.

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

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

### Uygulama şekli:

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

FİXDUAL' in aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur. Film kaplı tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması :

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

Karaciğer ve böbrek yetmezliği bir arada olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır.

### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda 15 yaşından küçük çocuklarda etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonlarda orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilir ("Böbrek/Karaciğer yetmezliği" bölümüne bakınız.).

**Diğer astım tedavileriyle birlikte FİXDUAL ile tedavi**

FİXDUAL hastanın var olan tedavisine eklenebilir.

Birlikte uygulanan tedavilerde dozun azaltılması

Bronkodilatörlerle tedavi:

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

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda FİXDUAL 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 FİXDUAL tedavisine başlanmamalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dak'ın altında) olan hastalarda kontrendikedir.
- FİXDUAL lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Genel

Mevcut film tabletlerin farmasötik şekli doz ayarlamasına imkan tanımadığından, FİXDUAL' in 15 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

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

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

Hastalara FİXDUAL' i 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.

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

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

#### Nöropsikiyatrik olaylar

Montelukast/levosetirizin kombinasyonu kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası verilerde montelukast/levosetirizin kombinasyonu 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/levosetirizin kombinasyonu 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 FİXDUAL tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8.).

#### Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, FİXDUAL gibi antiastım ajanlarıyla tedavi edilen hastalar sistemik eozinofili tablosuyla başvurabilirler; bu tabloya, genellikle sistemik kortikosteroid ilaçlar ile tedavi edilen ve Churg-Strauss sendromu adı verilen bir bozuklukla uyumlu vaskülitin klinik özellikleri zaman zaman eşlik edebilir. Bu olaylar her zaman olmamakla birlikte genellikle oral kortikosteroid tedavisinin azaltımı ya da kesilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Lökotrien reseptör antagonistlerinin Churg-Strauss sendromunun ortaya çıkışıyla ilişkili olma olasılığı dışlanamamakta veya ispatlanamamaktadır. Hekimler hastalarındaki eozinofili, vaskülitik döküntü, kötüleşen akciğer semptomları, kardiyak komplikasyonlar ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdır. Bu semptomların geliştiği hastalar tekrar değerlendirilmeli ve aldıkları tedavi rejimleri gözden geçirilmelidir. FİXDUAL tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

#### Yardımcı madde:

FİXDUAL lesitin (soya) içermektedir. Eğer soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

#### Laktoz uyarısı

Her bir FİXDUAL 5 mg/10 mg tablette 91.20 mg laktoz granül ve 151.30 mg laktoz monohidrat vardır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

#### *Levosetirizin ile bağlantılı etkileşimler*

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicileri ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda,

klirikte anlamlı adwers etkileşimlerin (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir.

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

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

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

#### *Montelukast ile bağlantılı etkileşimler*

Montelukast astım profilaksisinde ve astımın kronik tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedaviler ile birlikte uygulanmıştır. İlaç etkileşim çalışmalarında montelukastın önerilen klinik dozu aşğıdaki ilaçların farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik yönden önemli etkilere yol açmamıştır:

Teofilin, prednizon, prednizolon, oral kontraseptifler (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin ve varfarin.

Montelukast plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) fenobarbital uygulanan hastalarda yaklaşık %40 azalmıştır. Montelukast CYP 3A4, 2C8 ve 2C9 ile metabolize olduğundan, özellikle çocuklara fenitoin, fenobarbital ve rifampisin gibi CYP3A4, 2C8 ve 2C9 indükleyicileriyle birlikte montelukast uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

*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 süstratı) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri montelukastın CYP 2C8'i in vivo koşullarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, montelukastın bu enzim tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn., paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kaydedeğer biçimde değiştirmesi beklenmez.

*In vitro* çalışmalar montelukastın CYP 2C8, 2C9 ve 3A4'ün bir süstratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozil (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri gemfibrozilin sistemik maruz kalımını 4,4 kat artırdığını göstermiştir. Güçlü bir CYP3A4 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 düşünülmemektedir. Dolayısıyla gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmez. *In vitro* verilere göre, CYP2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn; trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ayrıca,

montelukastın sadece itrakonazol ile birlikte uygulanması montelukastın sistemik maruz kalımında anlamlı artışa yol açmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

FİXDUAL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FİXDUAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Setirizin insan sütüne geçmektedir.

FİXDUAL'i emziren kadınların kullanması önerilmez.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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 fertilite üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar levosetirizinin fertiliteye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

FİXDUAL'in insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

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

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda levosetirizin, önerilen dozlarda kullanıldığında zihinsel dikkati, refleksleri veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır. Ancak levosetirizin kullanan bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalı, dikkatli olmalıdırlar.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### *Levosetirizin*

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg grubundaki hastaların % 15,1'inde, plasebo grubundaki hastaların % 11,3'ünde en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı levosetirizin 5 mg ile % 1,0 (9/935), plasebo ile % 1,8 (14/771) idi.

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

Advers etki	Plasebo (n=771)	Levosetirizin 5 mg (n=935)
Baş ağrısı	25 (%3,2)	24 (%2,6)
Somnolans	11 (%1,4)	49 (%5,2)
Ağız kuruluğu	12 (%1,6)	24 (%2,6)
Yorgunluk	9 (%1,2)	23 (%2,5)

Ayrıca istenmeyen etkilerin yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), sıklığında asteni veya karın ağrısı gözlemlenmiştir.

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonlarının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (% 8,1) plaseboya göre (%3,1) daha sıktır.

##### **Pediyatrik Popülasyon**

Yaşları 6-11 ay ve 1 yaş ile 6 yaştan küçük pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmalarda, 159 gönüllüye sırasıyla 2 hafta boyunca günlük 1,25 mg ve günde iki kez 1,25 mg levosetirizin verilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=83)	Levosetirizin (n=159)
<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b>		
Diyare	0	3 (%1,9)
Kusma	1 (%1,2)	1 (%0,6)
Konstipasyon	0	2 (%1,3)
<b>Sinir Sistemi Hastalıkları</b>		
Somnolans	2 (%2,4)	3 (%1,9)
<b>Psikiyatrik Hastalıklar</b>		
Uyku bozuklukları	0	2 (%1,3)

1 haftadan daha az ile 13 haftaya kadar değişen çeşitli periyotlarda 5 mg levosetirizine maruz kalan yaşları 6-15 yaş arasındaki çocuklarda çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

gerçekleştirilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta % 1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

<b>Tercih edilen isim</b>	<b>Plasebo (n=240)</b>	<b>Levosetirizin 5 mg (n=243)</b>
Baş ağrısı	5 (%2,1)	2 (%0,8)
Somnolans	1 (%0,4)	7 (%2,9)

**Pazarlama sonrası deneyim:**

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfı ve 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  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: İştah artışı

**Psikiyatrik hastalıklar**

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

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Somnolans, baş ağrısı

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

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Vertigo

**Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Dispne

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

**Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**



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

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji)

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

### *Montelukast*

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

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

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

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Karın ağrısı

### Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık

Kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık Kategorisi: Her bir

istenmeyen olay terimi için, klinik çalışmalar veri tabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ )

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu \*

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Kanama eğiliminde artış

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anafilaksiyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonu

Çok seyrek: Karaciğere eozinofilik infiltrasyon

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kabuslar dahil rüya anormallikleri, uykusuzluk, iritabilite, anksiyete, huzursuzluk, agresif davranışı içeren ajitasyon ya da düşmanlık hissetme, depresyon, uyurgezerlik

Seyrek: Titreme, dikkat eksikliği, unutkanlık

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi), davranış değişiklikleri

**Sinir sistemi hastalıkları**

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

**Kardiyak hastalıklar:**

Seyrek: Çarpıntı

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Epistaksis

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

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare\*\*, bulantı \*\*, kusma\*\*

Yaygın olmayan: Ağz kuruluğu, dispepsi

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Yaygın: Serum transaminaz (ALT,AST) seviyelerinde yükselme

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

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü \*\*

Yaygın olmayan: Morluk, ürtiker, prurit

Seyrek: Anjiyoödem

Çok seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

**Kas-iskelet bozuklukları; bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları dahil miyalji

**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.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

FİXDUAL ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

##### *Levosetirizin*

##### Semptomlar

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

##### Tedavi:

Levosetirizinin bilinen belirli bir antidotu yoktur.

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

##### *Montelukast*

Montelukast ile doz aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda ve kısa süreli çalışmalarda yaklaşık 1 hafta süreyle günde 900 mg'a kadar dozlarda montelukast uygulanmış ve klinik yönden önemli istenmeyen olaylarla 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 bulgular erişkin ve pediyatrik hastalardaki güvenlilik profiliyle uyumludur. Doz aşımı raporlarının büyük kısmında hiçbir istenmeyen olay yoktur. En sık görülen istenmeyen olaylar montelukastın güvenlilik profiliyle uyumludur ve abdominal ağrı, midriyazis, uyku hali, susama, baş ağrısı, kusma ve psikomotor hiperaktivitedir.

Montelukastın peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik antihistaminik, piperazin türevi ve lökotrien reseptör antagonisti kombinasyonu ATC kodu: R03DC53

## Levosetirizin

Levosetirizin, setirizinin (R) enantiyomeri güçlü ve selektif bir periferik H<sub>1</sub>-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H<sub>1</sub>-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K<sub>i</sub>=3,2 nmol/l). Levosetirizin afinitesi, setirizinin kinin (K<sub>i</sub>=6,3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H<sub>1</sub>-reseptörlerinden ayrılır. Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte % 90, 24 saatte % 57'dir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hem deride hem de burunda setirizin ile benzer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Levosetirizinin farmakodinamik aktivitesi randomize, kontrollü çalışmalarda incelenmiştir:

Levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ve plasebonun, histamin ile indüklenen kabarıklık ve kızarıklıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, plasebo ve desloratadin ile karşılaştırıldığında levosetirizin tedavisi kabarıklık ve kızarıklık oluşumunu, ilk 12 saatte en yüksek olmak üzere 24 saat süren etki ile, anlamlı derecede (p<0,001) azaltmıştır.

Alerjene maruziyet testi odası modelinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, polen ile indüklenen belirtilerin kontrolünde, levosetirizin 5 mg'ın etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

*In vitro* çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabakalama teknikleri), levosetirizinin cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendotelial migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* ("skin chamber" tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır. Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) salıverilmesinin inhibisyonu, vasküler permeabilitenin modülasyonu ve eozinofil toplanmasında azalma.

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalarda yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizinin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizinin alerjik rinitin, nazal obstrüksiyon dahil tüm belirtilerini önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Persistan alerjik rinitli (belirtilerin haftada 4 gün ve en az 4 ardışık hafta sürmesi) ve ev tozu akarlarına ve çim polenine karşı duyarlı olan 551 yetişkin hastada (levosetirizin kullanan 276 hasta dahil) yapılan 6 aylık klinik çalışmada, 5 mg levosetirizinin, tüm çalışma süresi boyunca taşifilaksi gelişmeden, alerjik rinit toplam semptom skorunu azalttığı, plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca, levosetirizinin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değildir.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

## *Montelukast*

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

### *Levosetirizin/Montelukast*

Persistan alerjik riniti olan 20 hasta ile yapılan 32 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, hastalara montelukast 10 mg/gün ve/veya levosetirizin 5 mg/gün veya plasebo verilmiştir. Uyku problemlerinin yanı sıra, yaşam kaliteleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin son gününde Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavi öncesi ortalama yaşam kalitesi skoru 2,58 (0,49) iken, plasebo tedavisi sonrasında 1,78 (0,46), levosetirizin tedavisi sonrasında 1,38 (0,42), montelukast tedavisi sonrasında 1,36 (0,37) ve montelukast ile birlikte levosetirizin tedavisi sonrası ise 1,26 (0,39) gözlenmiştir. Persistan alerjik rinit tedavisinde, monoterapi ile karşılaştırıldığında, kombine tedavinin daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada, persistan alerjik riniti olan hastalara levosetirizin (5 mg/gün), montelukast (10 mg/gün), plasebo veya levosetirizin ve montelukast kombinasyonu verilmiştir. Tedavi süreci 2 haftalık arınma periyoduna ayrılmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavinin son gününde semptom skorlama, deri prick testleri, spirometri, ortalamaları ile değerlendirilmiştir. Ortalama SD total başlangıç nazal semptom skoru tedaviden önce 7,95+/-0,68 iken levosetirizinle 3,02,+/-0,64, montelukastla 3,44+/-0,55 ve montelukast/levosetirizin kombine kullanımında 2,14+/-0,39 bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde azalma en fazla montelukastın levosetirizin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

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

### *Levosetirizin*

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

### Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0,9 saat sonra 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 sisteminde saptanmıştır.

İnsanlarda levosetirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Levosetirizinin dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

### Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizin biyotransformasyon oranı dozun %14'ünden azdır ve bu nedenle genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yollar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yollarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. Levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin olmamasından dolayı, levosetirizinin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşmesi beklenmez.

### Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü,  $7,9 \pm 1,9$  saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0,63 ml/dk/kg'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85,4'ü idrarla vücuttan atılır. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin doğrusal farmakokinetik sergiler.

### *Montelukast*

### Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 10 mg'lık film kaplı tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama plazma pik konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3 saatte ( $T_{maks}$ ) ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dür. Oral biyoyararlanım ve  $C_{maks}$  alınan standart öğünden etkilenmez.

Güvenlilik ve etkinlik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

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

#### Dağılım:

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

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

#### Biyotransformasyon:

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

Sitokrom P450 2C8, montelukastın metabolizmasında major enzimdir. Ayrıca insan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar P450 3A4 ve 2C9 sitokromlarının montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarından elde edilen ek *in vitro* sonuçlara göre, montelukastın terapötik plazma konsantrasyonları P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6 sitokromlarını inhibe etmez. Metabolitlerin montelukastın terapötik etkisine katkısı minimal düzeydedir.

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### İrk:

İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orjininin 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), erkeklere (8,6 saat) göre kısmen daha kısa olma eğilimindedir. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0,67 ml/dak/kg) erkeklerinkine (0,59 ml/dak/kg) benzerdir. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadın 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.

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

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

#### *Levosetirizin*

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

#### *Montelukast*

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, serum biyokimyasında ALT, glukoz, fosfor ve trigliserid düzeylerinde küçük geçici değişiklikler görülmüştür. Hayvanlardaki toksisite bulguları artmış tükürük salgılanması, gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkı ve iyon dengesizliğidir. Bu olaylar klinik dozajda görülen sistemik maruz kalımın >17 katına yol açan dozajlarda ortaya çıkmıştır.

Maymunlarda istenmeyen etkiler günde 150 mg/kg'dan yüksek dozlarda (klinik dozda görülen sistemik maruz kalımın >232 katı) görülmüştür. Hayvan çalışmalarında montelukast klinik sistemik maruz kalımın 24 katından daha fazla sistemik maruz kalımda 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<sup>2</sup> ve sıçanlarda 30,000 mg/m<sup>2</sup>) 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 (Tip 112)

Poloksamer 188 (Mikronize)

L-Hidroksipropilselüloz LH 11

Laktoz granül (sığır sütü)

Kroskarmelloz sodyum

Sarı demir oksit

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat (sığır sütü)

Hidroksipropilselüloz – L FP

Mikrokristalin selüloz (Tip 102)

Kolloidal silikondioksit(200)

Opadry AMB Pink 80W34464\*

*\* Polivinil alkol, titanyum dioksit, talk, lesitin, kırmızı demir oksit, sarı demir oksit, xanthan gum içerir.*

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

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

Alu- Alu blisterde 30, 60 ve 90 tablet

### **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 Yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4

34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

243/25

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

İlk ruhsat tarihi: 22.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

26.07.2023