

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESPİRA PLUS 5 mg / 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Desloratadin 5 mg

Montelukast 10 mg (10,4 mg montelukast sodyum olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarımsı yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde ve 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 desloratadin ve 10 mg 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 rinitte (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.

Kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde ZESPİRA PLUS günde bir adet alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

#### **Uygulama şekli:**

ZESPİRA PLUS, ağız yoluyla alınır. ZESPİRA PLUS'ın bir miktar su ile alınması önerilir. ZESPİRA PLUS'ın aç veya tok karına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda montelukast dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2); ancak şiddetli böbrek yetmezliğinde, desloratadinden dolayı, ZESPİRA PLUS dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda desloratadin kullanımına ilişkin doz ayarlanmasına gerek yoktur. Hafif-orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda montelukast dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

ZESPİRA PLUS'ın dozu nedeniyle, 15 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Desloratadinin geriatrik popülasyonu hedefleyen bir spesifik çalışması bulunmamaktadır. Montelukastın 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 güvenlik ve 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.

#### **Diğer astım tedavileriyle birlikte ZESPİRA PLUS ile tedavi**

İnhale kortikosteroidler:

İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili  $\beta$ -agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde ZESPİRA PLUS tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir.

Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak inhale kortikosteroidler aniden kesilerek ZESPİRA PLUS ile tedavi başlanmamalıdır.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

ZESPİRA PLUS içeriğindeki etkin maddelere ya da yardımcı maddelere (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalara 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.

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

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 pediyatrik 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 ZESPİRA PLUS tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler (bkz. bölüm 4.8).

#### Eozinofilik durumlar

Nadir durumlarda, ZESPIRA PLUS 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. ZESPIRA PLUS tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

ZESPIRA PLUS, şiddetli böbrek yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır.

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

##### *Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler*

Eritromisin ya da ketokonazolün birlikte kullanıldığı, desloratadin tabletleriyle yapılmış klinik çalışmalarda klinik bir etkileşim gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Desloratadinin alkolle bir arada alındığı bir klinik farmakoloji çalışmasında, desloratadin alkolün performansı zayıflatıcı etkisini artırmamıştır.

##### *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 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.

Montelukast 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 (örn., paklitaksel, rosiglitazon ve repaglinid) metabolizmasını kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

*In vitro* çalışmalar montelukastın CYP 2C8, 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozil (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 düşünülmemektedir. Dolayısıyla gemfibrozil ile birlikte uygulandığında montelukast dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

*In 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.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

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

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

##### Gebelik dönemi:

Desloratadinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur (300'den az gebeliğin sonuçları) veya hiçbir veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi bakımından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir

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

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

ZESPİRA PLUS gebelik döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi:**

Tedavi edilen kadınların emzirdikleri yenidoğanlarda/bebeklerde desloratadin tespit edilmiştir; ancak desloratadinin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, montelukastın süt ile atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3); ancak montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

ZESPİRA PLUS laktasyon döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Desloratadinin erkek ve kadın fertilitesine ilişkin hiçbir veri yoktur.

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.

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

Klinik çalışmalara göre, ZESPİRA PLUS'ın içeriğindeki desloratadin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir.

Montelukastın da hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmemektedir; ancak, çok nadir vakalarda uyuşukluk ve baş dönmesi bildirilmiştir.

Tüm tıbbi ürünlere verilen cevap bireyler arasında farklı olduğundan, hastalara tıbbi ürüne verdikleri cevabı tam olarak anlayıncaya kadar araç veya makine kullanma gibi zihinsel uyanıklık gerektiren faaliyetlerde bulunmamaları tavsiye edilmelidir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### *Desloratadin*

#### Güvenlilik profilinin özeti

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtikerin de içinde bulunduğu endikasyonları kapsayan klinik çalışmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür. Plasebodan daha fazla görülen ve en yaygın bildirilen istenmeyen reaksiyonlar bitkinlik (%1,2), ağız kuruluğu (%0,8) ve baş ağrısı (%0,6)'dır.

12-17 yaş arası 578 adolesan hastayla yapılan klinik çalışmada, en sık rastlanan istenmeyen olay

baş ağrısı olup, bu yan etki desloratadin kullanan hastaların %5,9'u ve plasebo alan hastaların %6,9'unda gözlemlenmiştir.

Klinik çalışmalarda plaseboya göre daha fazla bildirilen ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen diğer istenmeyen etkiler aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde; 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).

**Psikiyatrik hastalıkları:**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar.

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

Çok seyrek: Baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk, psikomotor hiperaktivite, nöbet.

**Kardiyak hastalıklar:**

Çok seyrek: Taşikardi, palpasyon.

Bilinmiyor: QT uzaması

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Abdominal ağrı, bulantı, kusma, dispepsi, diyare.

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, bilirubinde artış

Bilinmiyor: Sarılık.

**Deri ve deri altı hastalıkları:**

Bilinmiyor: Işığa duyarlılık

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Çok seyrek: Miyalji.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

Yaygın: Yorgunluk

Çok seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları (anaflaksi, anjiyoödem, dispne, pirurit, döküntü ve ürtiker gibi).

Bilinmiyor: Asteni.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda pazarlama sonrası verilerden elde edilen diğer sıklığı bilinmeyen istenmeyen yan etkilerin QT uzaması, aritmi ve bradikardiyi içerdiği bildirilmiştir.

#### **Montelukast**

Klinik çalışmalarda montelukast aşağıdaki şekillerde değerlendirilmiştir:

- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 4000 ergen ve erişkin astımlı hastada
- 10 mg film kaplı tabletler 15 yaş ve üstündeki yaklaşık 400 mevsimsel alerjik rinitli ergen ve 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 istenmeyen olay terimine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık kategorisi: Her bir istenmeyen olay terimi için, klinik çalışmalar veritabanında bildirilen insidans olarak tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  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<sup>†</sup>

### **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, anksiyete, agresif davranış ya da düşmanlık içeren ajitasyon, depresyon, uyurgezerlik, psikomotor hiperaktivite (iritabilite,

huzursuzluk, tremor<sup>§</sup> dahil)  
Seyrek: Dikkat eksikliği, unutkanlık

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

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, sersemlik, 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<sup>‡</sup>, bulantı<sup>‡</sup>, kusma<sup>‡</sup>.

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi.

**Hepatobiliyer 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<sup>‡</sup>

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<sup>‡</sup>

Yaygın olmayan: Bitkinlik/halsizlik, huzursuzluk, ödem

<sup>‡</sup>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](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**

ZESPİRA PLUS ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

#### *Desloratadin*

Doz aşımı durumunda, absorbe edilmemiş etken maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir.

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

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

Montelukastın peritoneal diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılabildiğine ilişkin bilgi yoktur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grubu:** Montelukast Kombinasyonu  
**ATC kodu:** R03DC53

#### *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 girememesi nedeniyle, periferik histamin H<sub>1</sub>-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin 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.

##### Klinik etkililik ve güvenlilik

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. Desloratadinin on gün süreyle, günde 45 mg (klinik dozun dokuz katı) verildiği bir klinik farmakoloji araştırmasında, QTc intervalinde uzama gözlenmemiştir.

Ketokonazol ve eritromisinin çoklu dozlarıyla yapılan etkileşim çalışmalarında, desloratadinin plazma konsantrasyonunda değişiklik gözlemlenmemiştir.

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

Klinik çalışmalarda 7,5 mg günlük dozda verilen desloratadin psikomotor performansı etkilememiştir.

Erişkinlerdeki tek doz çalışmasında, desloratadin, 5mg, subjektif uyku halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, uçuş performansının standart ölçümlerini etkilemez.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün neden olduğu performans zayıflaması ya da uykusuzluk artışına neden olmamıştır. Tek başına ya da alkol ile birlikte alındığında, desloratadin ve plasebo grupları arasında psikomotor test sonuçları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Alerjik rinitli hastalarda desloratadin hapsirık, burunda akıntı ve kaçınma, konjesyon / burun tıkanıklığı, aynı zamanda gözlerde kaçınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaçınma gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Desloratadin semptomları 24 saat süresince etkili bir şekilde kontrol altına almıştır. Desloratadinin etkililiği, 12-17 yaş arası adolesanlardaki klinik çalışmalarda net olarak kanıtlanmamıştır.

Alerjik rinit, mevsimsel ve yıl boyu devam eden (pereniyal) alerjik rinit olarak sınıflandırıldığı gibi, semptomların sıklığına göre intermitan ve persistan alerjik rinit olarak da sınıflandırılabilir. İntermitan alerjik rinit, semptomların bir haftada 4 günden az veya 4 haftadan daha az bir sürede görölmesi olarak tanımlanabilir. Persistan alerjik rinit, semptomların bir haftada 4 gün veya daha fazla ve 4 haftadan daha fazla görölmesi olarak tanımlanabilir.

Desloratadinin mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkililiği, rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skor ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, semptomlarca kısıtlanan günlük aktiviteler ve pratik problemlerinin alanında görölümüştür.

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda yürütölün altı hafta süreli, plasebo kontrollöl 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 idiyopatik ürtikerde yürütölün 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 ölçölüdüğü şekilde, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde anlamlı ölçölde azalma sağlamıştır.

#### *Montelukast*

Sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4) mast hücreleri ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanırlar. CysLT tip-1 (CysLT1) reseptörü, insan solunum yolunda (solunum yolundaki düz kas hücreleri ve solunum yolundaki makrofajlar) ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreleri) bulunur. CysLT'ler astım ve alerjik rinit 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'ler intranazal yolla burun hava yolu direnci ve burun tıkanıklığı semptomlarını artırdığı gösterilmiştir.

### *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 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 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, 5mg desloratadin, 10mg 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 697u/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 / 10mg 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 yaralı bir non-invaziv inflamatuvar yerine konmuş markerdir. Hafiften orta dereceye kadar persistant astımı olan 15 hasta randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışmaya alınmıştır. Hastalara 10 mg montelukast / 5mg desloratadin kombinasyonu, 10 mg montelukast ve plasebo, adenzin monofosfat (AMP) ve mannitol maruziyetinden 10-14 saat önce verilmiştir. Mannitol eşik değer dozu, adenzin 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 plaseboda 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 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. 70 s 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

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 plazma konsantrasyonları, uygulamadan sonra, 30 dakika içinde saptanabilir düzeye gelir. Desloratadinin emilimi iyidir ve maksimum 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:

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 metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin in-vivo koşullarda CYP3A4'ü inhibe etmez ve in-vitro çalışmalar tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini göstermiştir. P-glikoprotein substratı veya inhibitörü değildir.

Sağlıklı erişkin olgularda tablet formülasyonu ile yürütülen birçok dozlu farmakokinetik çalışmada, dört olgunun desloratadin yavaş metabolize ettiği bulunmuştur. Bu olgularda 7. saat civarındaki  $C_{maks}$  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 güvenlik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

#### Eliminasyon:

Desloratadinin 7,5 mg dozda kullanıldığı tek dozlu bir araştırmada, besinlerin (yağ ve kaloriden zengin kahvaltı) desloratadinin dispozisyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada da, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Desloratadinin biyoyararlanımı 5-20 mg aralığında dozla orantılıdır.

### Montelukast

#### Emilim:

Montelukast, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan hızla emilir. 10 mg film kaplı tablet erişkinlere aç karnına uygulandıktan sonra montelukast ortalama plazma pik konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3 saatte ( $T_{maks}$ ) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. Oral biyoyararlanım ve  $C_{maks}$  alınan standart öğünden etkilenmez. Güvenlilik ve etkililik, 10 mg film tabletin gıdanın alınma zamanından bağımsız olarak uygulandığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

#### 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 şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarla yapılan çalışmalarda, montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları erişkin ve pediyatrik hastalarda kararlı durumda ölçülemeyecek kadar düşüktür.

Sitokrom P450 2C8, montelukastın metabolizmasında majör 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/dakika'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 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**

Yaşlılar:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

#### Karaciğer yetmezliği

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.

#### Böbrek yetmezliği

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

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### *Desloratadin*

Desloratadin, loratadinin primer aktif metabolitidir. Desloratadin ve loratadin ile yapılmış, desloratadine maruziyetin desloratadin ve loratadinin toksisite profiline kalitatif ya da kantitatif farklarını gösteren, karşılaştırılabilir seviyede klinik çalışma bulunmamaktadır.

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenik potansiyel, üreme toksisitesi ve gelişimi inceleyen klasik çalışmalara dayanarak insanlar için hiçbir özel tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Karsinogenik potansiyelden yoksunluk, desloratadin ve loratadinle yapılmış klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

#### *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<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  
Hidroksipropil selüloz  
Kalsiyum hidrojen fosfat anhidrus  
Nişasta 1500  
Sodyum nişasta glikolat  
Kolloidal anhidrus silika  
Kroskarmeloz sodyum  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropil metil selüloz  
Titanyum dioksit  
Sarı demiroksit  
Kırmızı demiroksit

### **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 korunarak saklanmalıdır.

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

Kutuda, 30 ve 90 film kaplı tablet içeren Al-Al folyo blister ambalajlarda ve kullanma talimatı ile 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 Yönetmeliği”ne 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  
Faks: +90 (212) 276 29 19

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/102

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

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**