

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELOFED MR 2,5/120 mg değiştirilmiş salınımlı kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Desloratadin 2,50 mg

Psödoefedrin HCl 120,00 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum stearil fumarat 0,79 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MR Kapsül

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DELOFED MR, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üstü adolesanlarda alerjik rinitin nazal konjesyonun da dahil olduğu nazal ve nazal olmayan semptomlarında etkindir. DELOFED MR desloratadinin antihistaminik özellikleri ve psödoefedrinin dekonjestan özelliklerine ihtiyaç duyulduğunda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üstü adolesanlarda önerilen DELOFED MR dozu aç veya tok karına günde iki kez 1 kapsüldür.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

DELOFED MR 1 bardak (150 mL) su ile içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar ile yürütülmüş klinik çalışma mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda DELOFED MR kullanılmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar) .

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile yürütülmüş klinik çalışma mevcut değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda DELOFED MR kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

DELOFED MR 12 yaş altı çocuk popülasyonunda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Psödoefedrin, desloratadin ve metabolitlerinin büyük ölçüde böbrekler vasıtasıyla atılmaktadır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yan etki riski daha yüksek olabilmektedir. Yaşlı hastalarda yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Hastalarda gözlenen yan etkilerin takip edilmesi faydalı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DELOFED MR,

- Psödoefedrin, desloratadin, loratadin veya diğer adrenerjik ilaçlara ya da ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık,
- Üriner retansiyon hastalarında,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda DELOFED MR kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/ RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. DELOFED MR etken maddelerinden psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Şiddetli hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı olanlarda
- Diğer semptomimetrik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) veya beta blokörlerle birlikte kullanımda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda,
- 12 yaş altı çocuklarda,
- DELOFED MR soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DELOFED MR, içeriğindeki psödoefedrin HCl'den dolayı aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Aritmisi olanlarda
- Diabetes mellitusu olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- İskemik kalp hastalığı olanlarda
- Feokromositoma olanlarda,
- Glokomu olanlarda
- Hipertansiyonu olanlarda (Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber DELOFED MR hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda DELOFED MR'ın kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında
- 60 yaşın üzerindeki hastalarda
- Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
- Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere sempatomimetrik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.
- Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Sodyum uyarısı

DELOFED MR her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DELOFED MR ile yürütülmüş etkileşim çalışmaları yoktur.

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

Sitokrom P450 3A4 İnhibitörleri

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile ketokonazol, eritromisin veya azitromisin eş zamanlı kullanımı desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur, ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Fluoksetin

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetinin eş zamanlı kullanımı desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur, ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Simetidin

Kontrollü klinik çalışmalarda desloratadin ile selektif histamin H2-reseptör antagonisti olan simetidin eş zamanlı kullanımı desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur, ancak desloratadinin güvenlik profilinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda desloratadin, psödoefedrin veya desloratadin ve psödoefedrin kombinasyonunun değerlendirildiği yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle hamilelik süresince kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Desloratadin ve psödoefedrin anne sütüne geçmektedir; bu nedenle emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Desloratadin ile hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda üreme toksisitesi bulunmamıştır. Psödoefedrinin insan fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Oral yolla verilen psödoefedrinin dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün dozu ve erkek sıçanlarda 100 mg/kg/gün dozu üremeyi bozmamakta veya morfolojik gelişimi ve yaşamı değiştirmemektedir. Hayvan üreme çalışmaları her zaman ilacın insanlar üzerindeki etkisini yansıtmadığından DELOFED MR dikkatli kullanılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanma becerisinin değerlendirildiği klinik araştırmalarda, desloratadin almakta olan hastalarda herhangi bir bozukluk ortaya çıkmamıştır. Yine de, hastalara çok ender de olsa bazı insanlarda uykululuk hali, baş dönmesi oluşabileceği ve bu durumun onların araç ve makine kullanma becerilerini bozabileceği belirtilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar değişken şartlar altında yürütüldüğünden, klinik çalışmalarda gözlenen ilaç yan etki oranı başka bir ilaç ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen yan etki oranı ile doğrudan karşılaştırılamaz.

Mevsimsel alerjik riniti olan 1248 hastayı kapsayan 2 klinik çalışmadan alınan güvenlik verileri aşağıda özetlenmiştir (414 hastaya 2 hafta boyunca günde 2 kez desloratadin ve psödoefedrin verilmiştir). Çalışmada hastalar genellikle 18-65 yaş arası (ortalama yaş 35.8) olup, %82'si Kafkas, %9'u Siyah, %6'sı İspanyol, %3'ü Asya ve diğer etnik kökenden olmak üzere kadın cinsiyet ağırlıktadır (%64) Hastaların %3.6'sı yan etkiler nedeni ile tedaviyi sonlandırmıştır.

Alerjik rinit ve kronik idiyopatik ürtiker terapötik aralığında yapılan klinik çalışmalarda, 5 mg desloratadin günlük dozu kullanılmış; desloratadin tedavisi ile %3 olmak üzere plasebo tedavisine göre daha yüksek oranda yan etki gözlenmiştir.

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).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Desloratadin/ Psödoefedrin	Desloratadin	Psödoefedrin
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Yaygın		
Psikiyatrik hastalıkları	İnsomnia	Yaygın	Yaygın	
	Sinirlilik			Yaygın
	Uykusuzluk			Yaygın
	Yorgunluk			Yaygın olmayan
	Telaş hali			Yaygın olmayan
	Ajitasyon (huzursuzluk)			Yaygın olmayan
	Halusinasyon (özellikle çocuklarda)			Seyrek
	Paranoid delüsyon			Seyrek
	Eksitabilite			Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Uyku hali	Yaygın	Yaygın	
	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Sersemlik			Yaygın
	İritabilite			Bilinmiyor
	Anksiyete			Bilinmiyor

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Desloratadin/ Psödoefedrin	Desloratadin	Psödoefedrin
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi			Seyrek
	Hipertansiyon			Seyrek
	Diğer kardiyak disritmiler			Seyrek
Vasküler hastalıklar	Kan basıncı artışı*			Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Farenjit	Yaygın	Yaygın	
Gastrointestinal hastalıkları	Ağız kuruluğu	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Bulantı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Kusma			Yaygın
Deri ve derialtı doku hastalıkları	İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri			Seyrek
	Hipersensitivite reaksiyonları			Seyrek
	Diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon			Seyrek
	Alerjik dermatit**			Seyrek
Böbrek ve idrar hastalıkları	Dizüri			Yaygın olmayan
	Erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir)			Yaygın olmayan
enel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Halsizlik	Yaygın	Yaygın	

*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

**Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Pazarlama Sonrası Yan Etkiler

Pazarlama sonrası bildirilen kombinasyon tedavisine yönelik yan etkiler taşikardi, palpasyon, dispne, raş ve kaşıntı olarak bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası sadece desloratadin tedavisine ilişkin yan etkiler baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi, aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, ödem ve anafilaksi) ve karaciğer enzimlerinde yükselme ve çok nadiren olmakla birlikte hepatitis olarak bildirilmiştir.

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

Doz aşımı durumunda absorbe edilmeyen ilacı uzaklaştırmak amacıyla standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

Desloratadin

Doz aşımı durumunda, absorbe edilmemiş etkin maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalıdır. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir. 45 mg'a kadar (klinik dozun 9 katı) desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, klinik yönden önemli herhangi bir etki gözlenmemiştir. Desloratadin hemodiyaliz ile elimine edilmemekte ve periton diyalizi ile elimine olup olmadığı bilinmemektedir.

Psödoefedrin

Semptomlar: Psödoefedrin ile doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir.

Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler ve sistemik kullanılan antihistaminikler

ATC kodu: R06AX27(Desloratadin), R01BA02 (Psödoefedrin)

Etki mekanizması:

Desloratadin selektif periferik histamin H₁-reseptör antagonisti aktivite gösteren, sedasyon yapmayan, uzun etkili bir histamin reseptör antagonistidir. Desloratadin, oral uygulamadan

sonra santral sinir sistemine geçişinin olmaması nedeniyle, periferik histamin H₁-reseptörlerini selektif olarak bloke eder.

Desloratadin, yapılan *in vitro* çalışmalarda antialerjik özellikler göstermiştir. İnsan mast hücreleri ve bazofillerden IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımının inhibisyonu ve endotel hücreleri üzerinde adezyon molekülü P-selektin ekspresyonunun inhibisyonu bu etkiler arasındadır. Bu gözlemlerin taşıdığı klinik önem, henüz doğrulanmayı beklemektedir. Desloratadin oral liyofilizat, yürütülen iki ayrı tek dozlu araştırmada iyi tolere edilmiş ve bu durum klinik laboratuvar bulguları, fizik muayeneler, vital bulgular ve EKG interval verileriyle belgelendirilmiştir. Ayrıca, desloratadin çok dozlu bir araştırmada iyi tolere edilmiştir.

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

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

Klinik çalışmalar:

İnsan histamin deri kabarcık çalışmalarında, desloratadin 5 mg tek doz ve tekrarlı doz uygulamalarını takiben 1 saat içinde antihistaminik etki gözlemlendiği ve bu etkinin 24 saat kadar sürebileceği belirtilmiştir. 28 gün boyunca 5 mg desloratadin tedavisi sonrası histamin ile indüklenen deride kabarcık taşıfilaksisine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Histamin kabarcık testinde klinik açıdan anlamlılık bilinmemektedir.

Desloratadin ve psödoefedrin kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavi başlangıcında ve son doz alımından 1-3 saat sonra EKG kayıtları alınmıştır. Tedavi başlangıcında ve sonunda alınan EKG'lerin çoğu normal sonuçlanmıştır. Desloratadin ve psödoefedrin kombinasyon tedavisini takiben QTc aralığı da dahil olmak üzere hiçbir EKG parametresinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Ventriküler hızdaki artışlar; kombinasyon tedavisi grubunda 7.1 bpm, psödoefedrin grubunda 6.4 bpm ve desloratadin grubunda ise 3.2 bpm gözlenmiştir. Normal erkek ve kadın gönüllülere 10 gün boyunca tek doz halinde 45 mg desloratadin uygulanmıştır ve tüm EKG'ler kardiyoloji uzmanları tarafından manüel olarak okunmuştur (kör tasarımlı). Desloratadin tedavisi alan hastalarda maksimum kalp hızı ortalama artışı plaseboya oranla 9.2 bpm olmuştur. Kalp hızı için QT aralığı (QTc) Bazzett ve Fridericia yöntemi ile doğrulanmıştır. Plasebo ile

karşılaştırıldığında, desloratadin kullanan hastalarda Bazett yöntemine göre 8.1 msn, Fridericia yöntemine göre 0.4 msn'lik ortalama artış gözlenmiştir. Klinik açıdan anlamlı yan etkiler bildirilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Desloratadin

Desloratadin uygulamasından sonra, plazmadaki ilaç konsantrasyonu 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. Yiyecekler desloratadin oral liyofilizatın EAA ve C_{maks} değerlerini etkilemez; ancak yiyecekler desloratadinin T_{maks} değerini 2.5'ten 4 saate, 3-OH-desloratadinin T_{maks} değerini ise 4'ten 6 saate uzatır. Ayrı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

Psödoefedrin

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

Dağılım:

Desloratadin

Desloratadin plazma proteinlerine orta derecede (%82–%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.

Psödoefedrin

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

Biyotransformasyon:

Desloratadin

Desloratadin metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'ü in-vivo ortamda inhibe etmez ve in vitro çalışmalar bu tıbbi ürünün CYP2D6'yı inhibe etmediğini ayrıca P-glikoprotein substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir. Sağlıklı erişkin olgularda tablet formülasyonu ile yürütülen bir çok-doza 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 pediatrik (%6) olgularda karşılaştırılabilir nitelikte ve siyahlarda (erişkinler %18, pediatrik olgular %16) beyazlara (erişkinler %2, pediatrik olgular %3) kıyasla daha yüksektir; ancak bu olgulardaki güvenlilik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

Psödoefedrin

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

Eliminasyon:

Desloratadin

Desloratadinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 27 saat olarak hesaplanmıştır. 5-20 mg arasında değişen tek oral dozları izleyen C_{maks} ve EAA değerleri, dozla orantılı olarak artmıştır. 14 günlük kullanım sonrası birikim derecesi, eliminasyon yarılanma ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge çalışması, ^{14}C -desloratadin dozunun yaklaşık %87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak üzere dışkıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin T_{maks} ve eliminasyon yarılanma ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir.

Psödoefedrin

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

atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

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

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Desloratadin

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

Psödoefedrin

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Çoklu doz desloratadin uygulamasını takiben, gençlere (< 60 yaş) göre yaşlılarda C_{maks} ve EAA değeri %20 daha yüksek gözlenmiştir. Total vücut klerensi her iki grupta aynıdır. Yaşlılarda (≥ 65 yaş) desloratadin ortalama plazma yarılanma ömrü 33.7 saattir. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda 3-hidroksidesloratadin farmakokinetik profili değişmemiştir. Yaşla ilişkili bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin+8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1.4 katı olmuştur. Görünen total vücut klerensi (Cl/F) sağlıklı gönüllülerdeki değerlerin 0.8 katı olmuştur ve görünen dağılım hacmi (V_d/F) değişmemiştir.

Cinsiyet:

Desloratadin ile 14 gün boyunca tedavi edilen kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların %10 ve %3 oranında daha yüksek desloratadin C_{maks} ve EAA değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. 3-hidroksidesloratadin C_{maks} ve EAA değerleri de kadınlarda erkeklere oranla sırasıyla %45 ve %48 oranında daha yüksektir. Ancak, bu belirgin farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Cinsiyete yönelik psödoefedrin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Irk:

14 günlük desloratadin tedavisini takiben desloratadin C_{maks} ve EAA değerleri beyaz ırka mensup kişilerle karşılaştırıldığında siyahlarda sırasıyla %18 ve %32 daha yüksek gözlenmiştir. Beyazlarla karşılaştırıldığında, siyahlarda 3-hidroksidesloratadin C_{maks} ve EAA değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır.

Irka yönelik psödoefedrin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyalize bağlı olan hastalarda tek doz 7.5 mg desloratadin oral alımını takiben farmakokinetik değerlendirme yapılmıştır. Hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 1.2 ve 1.9 kat artmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği veya hemodiyalize bağlı olan hastalarda C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 1.7 ve 2.5 kat artmıştır. Desloratadin ve 3-hidroksidesloratadin hemodiyaliz ile çok az miktarda atılmaktadır; plazma proteinlerine bağlanma oranları böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir.

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

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve karaciğer fonksiyonları normal olan olgularda tek doz desloratadin oral alımını takiben hepatik yetmezliği olan hastalarda EAA değeri yaklaşık olarak 2.4 kat artmıştır. Desloratadin oral klerensi hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda %37, %36 ve %28 gözlenmiştir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda desloratadin ortalama eliminasyon ömründe artış gözlenmiştir.

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

Çocuklarda ve adolesanlarda:

Desloratadinin 2-5 veya 6-11 yaşındaki çocuklardaki farmakokinetik profilinin ergen (≥ 12 yaş) ve yetişkinlerde (19-70 yaş) gözlenen farmakokinetik profiline benzer olduğu belirtilmiştir. 112 sağlıklı yetişkin gönüllüyle yapılan geniş ölçekli, açık etiketli çalışmada 5 mg desloratadinin çoklu doz farmakokinetiği üzerine yaşın önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi veriler

Desloratadin

Farelerde 2 yıllık diyetel bir çalışmada, erkek ve dişilere 16 mg/kg/gün ve 32 mg/kg/gün desloratadin verilmiştir ve tümör insidansında anlamlı artış görülmemiştir. Desloratadinle gerçekleştirilen genotoksik çalışmalarda, ters mutasyon testinde (*Salmonella/E.coli* memeli mikrozom bakteriyel mutajenite testi) veya kromozomal aberasyonla gerçekleştirilen 2 çalışmada genotoksik potansiyel kanıtı bulunmamıştır (insan periferel kan lenfosit klastojenite denemesi ve fare kemik iliği mikronükleus çalışması). Desloratadinin farelerde 24 mg/kg/gün doza kadar dişil fertilitesi üzerine etkisi olmamıştır (tahmini desloratadin ve desloratadin metaboliti maruziyeti insanlarda günlük olarak önerilen dozu ile gözlenen EAA değerinin yaklaşık 130 katı). Desloratadin 3 mg/kg/gün oral dozda ratlarda fertilitite üzerine etki yapmamıştır (tahmini desloratadin ve desloratadin metaboliti maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral doz ile gözlenen EAA değerinin yaklaşık 8 katıdır). Desloratadinin 48 mg/kg/gün doza kadar sıçanlarda (tahmini desloratadin ve desloratadin metabolitleri maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral doz ile gözlenen EAA değerinin 210 katı) ve 60 mg/kg/gün (tahmini desloratadin maruziyeti insanlar için önerilen günlük oral dozda insanlardaki EAA değerinin 230 katı) doza kadar tavşanlarda teratojenik olmadığı belirtilmiştir.

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

Psödoefedrin

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Talk

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Aerosil 200

Sodyum stearyl fumarat

HPMC K 100 M

Magnezyum Stearat

Kapsül İçeriği Olarak;

Jelatin

Eritrosin FD&C Kırmızı 3 (E 127)

İndigotin FD&C Mavi 2 (E 132)

Opadry II 85G18490 White*

*İçeriği:

Polivinil alkol

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya) (E322)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ve 30 MR kapsül Alü/Alü blister ambalaj 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 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

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

255/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ