

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NARİSAT 5 mg/10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 5 mg levosetirizin dihidroklorür ve 10 mg montelukasta eşdeğer 10.38 mg montelukast sodyum içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) 195 mg  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

NARİSAT, bir tabakası sarı, diğer tabakası beyaz, çift katmanlı, yuvarlak, film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Alerjik rinit ve alerjik rinitle birlikte olan astım tedavisinde ve semptomlarının giderilmesinde endikedir.

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).

Alerjik rinit ve alerjik kökenli astım üzerinde NARİSAT'ın terapötik etkisi bir gün içinde başlar.

Hastalara, alerjik temasın yer aldığı dönemlerde de NARİSAT almaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir.

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 rinitte (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler), hastanın, alerjenlere maruz kaldığı dönem boyunca tedavinin sürdürülmesi önerilir.

Kronik idiyopatik ürtiker için NARİSAT günde bir kez alınmalıdır. Uygulama zamanı hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir.

#### Uygulama şekli:

NARİSAT, ağız yoluyla, bir miktar su ile birlikte ve bölünmeden alınmalıdır. NARİSAT'ın aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunun kullanmak için hastanın kreatinin klerensi (CL<sub>cr</sub>) mL/dak. olarak hesaplanmalıdır. CL<sub>cr</sub> mL/dak. değeri, serum kreatinin (mg/dL) değerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ [kadınlar için]})$$

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması

Grup	Kreatinin klerensi (mL/ dakika)	Dozaj 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 5 mg levosetirizin
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 5 mg 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:

NARİSAT'ın 15 yaş altı çocuklarda güvenlilik ve etkinliği gösterilmediğinden, NARİSAT 15 yaş altı çocuk hastalarda kullanılmamalıdır.

### 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 NARİSAT ile tedavi

*İnhale kortikosteroidler:* İnhale kortikosteroidlerle ve/veya kısa etkili β-agonistlerle yeterli klinik kontrol sağlanamayan hastalarda gerektiğinde NARİSAT tedavisi ek tedavi olarak kullanılabilir. Gerekli durumlarda inhale kortikosteroidin dozu yavaş yavaş azaltılabilir. Ancak inhale kortikosteroidler aniden kesilerek NARİSAT ile tedavi 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.

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

##### *Genel*

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

Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Hastalara NARİSAT'ın 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.

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

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

##### *Nöropsikiyatrik olaylar*

Montelukast kullanan yetişkin, adölesan ve pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik olaylar raporlanmıştır. 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 NARİSAT tedavisine devam etmek için ilacın riskleri ve yararlarını dikkatlice değerlendirmelidirler. (bkz. bölüm 4.8)

##### *Eozinofilik durumlar*

Nadir durumlarda, NARİSAT 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 reseptörler antagonistleri ile sebep sonuç ilişkisi kanıtlanmamış olmasına karşın 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.

NARİSAT tedavisi, aspirine duyarlı hastaların aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçları almaktan kaçınma gerekliliğini değiştirmez.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz 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 bir etkileşim çalışması yoktur; (CYP3A4 indükleyicileri ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers 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 kez 600 mg) ve setirizin (günde bir kez 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %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 santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eş zamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

##### *Montelukast ile bağlantılı etkileşimler*

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

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

Montelukast plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı (EAA) 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 rozigitazonu (esas olarak CYP 2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünleri temsil eden bir araştırma substratı) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmalarının verileri montelukastın CYP 2C8'i *in vivo* koşullarda inhibe etmediğini göstermiştir. Bu nedenle, montelukastın bu enzim tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn. paklitaksel, rozigitazon ve repaglinid)

metabolizmasını kayda değer biçimde değiştirmesi beklenmez.

*In vitro* alışmalar montelukastın CYP 2C8 ve daha az önemli ölçüde 2C9 ve 3A4'ün bir substratı olduğunu göstermiştir. Montelukast ve gemfibrozili (hem CYP 2C8 hem de 2C9'un bir inhibitörü) içeren bir klinik ilaç etkileşim çalışmasının verileri, gemfibrozilin montelukastın sistemik maruz kalımını 4.4 kat artırdığını göstermiştir. Gemfibrozil veya diğer güçlü CYP 2C8 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulamada montelukastın önerilen dozlarında ayarlama gerekmez.

*In vitro* verilere göre CYP 2C8'in bilinen diğer inhibitörleri (örn, trimetoprim) ile klinik yönden önemli ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. CYP 3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan itrakonazol ile eşzamanlı 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**

NARİSAT'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

NARİSAT, gebelik döneminde sadece kesin bir gereklilik olduğuna karar verilirse kullanılabilir.

NARİSAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Montelukastın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin insan sütüne geçmektedir; dolayısıyla levosetirizinin de insan sütüne geçmesi muhtemeldir.

NARİSAT'ın 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. NARİSAT'ın insan üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Montelukastın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir.

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 etkilendiğine 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 ve 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:>1/100, <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 (>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 siktir.

#### **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:

<b>Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen İsim</b>	<b>Plasebo (n=83)</b>	<b>Levosetirizin (n=159)</b>
<b>Gastrointestinal Bozukluklar</b>		
Diyare	0	3 (%1,9)
Kusma	1 (%1,2)	1 (%0,6)
Konstipasyon	0	2 (%1,3)
<b>Sinir Sistemi Bozuklukları</b>		
Somnolans	2 (%2,4)	3 (%1,9)
<b>Psikiyatrik Bozukluklar</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 (%1,9)	7 (%2,9)

#### Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre verilmektedir: Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); ve çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaksiyi içeren hipersensitise reaksiyonu

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: İştah artışı

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Agresyon, ajitasyon, halüsinasyon, depresyon, insomni, 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: Anjiyonörotik 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 (>1/100, <1/10) görülen, advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar sistem Organ Sınıfı ve spesifik İstenmeyen Olay Terimine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri, ilgili klinik çalışmalara dayanarak hesaplanmıştır. Sıklık kategorisi: her bir İstenmeyen Olay Terimi için, klinik çalışmalar 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 ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **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 (irritabilite, huzursuzluk, tremor<sup>§</sup> dahil)

Seyrek: Dikkat eksikliği, unutkanlık

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilim), 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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) seviyelerinde yükselme

Çok seyrek: Hepatik (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.

<sup>‡</sup>Montelukast alan hastalarda “Yaygın” olarak bildirilen bu istenmeyen olay, klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda da “Yaygın” olarak bildirilmiştir.

<sup>§</sup>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

NARİSAT ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

### *Levosetirizin*

#### Semptomlar

Levosetirizin ile doz aşımının belirtileri erişkinlerde 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, hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

### *Montelukast*

Montelukast doz aşımı tedavisiyle ilgili spesifik bir 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 karşılaşmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyimde ve montelukast ile yapılan klinik çalışmalarda akut doz aşımı bildirimleri yapılmıştır. Bunlar erişkinlerde ve çocuklarda 1000 mg kadar yüksek dozları bildiren raporları içermektedir (42 aylık bir çocukta yaklaşık 61 mg/kg). Gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları erişkin ve pediyatrik hastalardaki 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: R06AK

### *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, setirizinininkinin (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 transendoteliyal migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* ("skin chamber" tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonunun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır: Vasküler Hücre Adezyon 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 hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar 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 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'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**

NARİSAT, oral olarak verildikten sonra, levosetirizin ve montelukast doruk plazma konsantrasyonlarına 3 saat sonra ulaşmaktadır. Levosetirizin/Montelukast 5 mg/10 mg film kaplı tablet'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 profili, 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 ulaşmaktadır. 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 etkileşimi 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/ dak./ kg'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85,4'ü idrarla vücuttan atılırlar. 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, ortalama plazma pik konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3 saatte ( $T_{maks}$ ) ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'tür. 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. Montelukast 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 dozlarda yapılan çalışmalarda montelukast metabolitlerinin plazma konsantrasyonları erişkin ve çocuk 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/ dakikadır. 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 metabolitlerin 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 sarısında ana ilaç plazmada çok az miktarda birikmiştir (yaklaşık % 14).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Irk:

İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin 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) erkeklerdekine (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. Anürik 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 montelukast dozunun ayarlanması gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda montelukastın farmakokinetiğine ilişkin hiçbir veri yoktur.

Montelukastın yüksek dozlarının kullanımı ile (önerilen yetişkin dozunun 20-60 katı) plazma teofilin konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Bu etki günlük bir kez 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, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

#### *Montelukast*

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, serum biyokimyasında ALT, glukoz, fosfor ve trigliserit 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 fertilitite veya üreme performansını etkilememiştir. Günde 200 mg/ kg (klinik sistemik maruz kalımın >69 katı) dozunu alan sıçanlarda yapılan dişi fertilitite 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

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Mikrokristal selüloz

Hidroksipropil metilselüloz

Kolloidal silikon dioksit

Sarı demir oksit

Magnezyum stearat

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil selüloz

Polietilen glikol

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf mr**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda 30 ve 90 film kaplı tablet içeren Alu-Alu blister ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.ř.

Veysel Karani Mah. olakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: (0216) 564 80 00

Faks: (0216) 564 80 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/111

**9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ**