

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESMONT 2,5/4 mg çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Desloratadin	2,5mg
Montelukast sodyum	4,157 mg (4 mg montelukasta eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E 951)	0,80 mg
Kroskarmelloz sodyum	16,00 mg
Mannitol (E 421)	119,10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti

Beyaz, oval, bikonveks çiğneme tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

15 yaş ve üzeri çocuklar ve yetişkinler: Günde bir kez iki adet DESMONT 2,5/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

6-14 yaş arasındaki çocuklar: Günde bir kez bir adet DESMONT 2,5/4 mg çiğneme tableti kullanılır.

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

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

Uygulama şekli:

DESMONT, ağız yoluyla çiğnenerek alınır.

DESMONT aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerine veri bulunmamaktadır. Bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle DESMONT'un 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa bağlı farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı olmayıp, yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Yaşlılarda genel olarak böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonlarında azalma sıklığının daha yüksek olması ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavileri nedeniyle doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DESMONT, desloratadine, montelukasta veya tablet bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DESMONT, 6 yaşın altındaki çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Bu nedenle kullanılmamalıdır.

Montelukast, status asthmaticus dahil akut astım nöbetlerinde bronkospazmın geriye döndürülmesinde kullanılamaz. Bu nedenle hastaların akut astım nöbetlerinin tedavisi için yanlarında uygun bir ilaç bulundurmaları sağlanmalıdır. Astımın akut şiddetlendiği hastalarda DESMONT kullanılabilir. Ancak egzersiz sonrası akut atak oluştuğunda, kısa etkili inhale beta-agonisti kullanılmalıdır.

Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisi aniden kesilip yerine hemen DESMONT ile tedaviye başlanmamalıdır. Beraberinde DESMONT alındığında, oral kortikosteroidin dozunun azaltılacağını gösterir veri bulunmamaktadır. Birlikte kullanımında inhale kortikosteroid dozu tıbbi gözetim altında kademeli olarak azaltılabilir.

Hastaların DESMONT tedavisi sırasında ne kadar sıklıkta kısa etkili inhale beta-agonist ilaç kullanımına gereksinim duydukları takip edilmelidir. Hasta ve yakınları söz konusu inhaler ilacın kullanımı her zamankinden daha fazla ya da günlük maksimum kullanım miktarının üzerine çıkması durumunda doktora bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Aspirine duyarlı olduğu bilinen hastalar, DESMONT alırken, aspirin veya non-steroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAI) kullanımından kaçınılmalıdırlar. Montelukast, aspirine karşı duyarlılığı belgelenmiş astımlı hastalarda solunum yolu fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olmakla birlikte, aspirine duyarlı astım hastalarında, aspirin ve diğer NSAI ilaçlara bağlı oluşan bronkokonstrüktör yanıtı kestiği gösterilmemiştir.

Hasta ve yakınları, hastanın reçete edildiği şekilde, ister asemptomatik ister alevlenme dönemlerinde de olsa, her gün düzenli olarak DESMONT'u kullanması ve astımları iyi kontrol altına alınamayan hastalar için doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

DESMONT kullanan hastalarda, doktor kontrolü dışında DESMONT'un dozu azaltılmamalı ya da sürekli kullanılan antiastmatik ilaçların kullanımı sonlandırılmamalıdır.

Eozinofilik şartlar

Nadir vakalarda, montelukast dahil astıma karşı etkili ilaçlarla tedavi gören hastalarda, sistemik eozinofili görülebilir, bazen de sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilen Churg-Strauss Sendromuyla benzer vaskülitin klinik özellikleri görülebilir. Bu durum her zaman olmasa da genellikle, oral kortikosteroid dozunun azaltılması ya da sonlandırılması ile ilişkilidir.

Doktorlar, hastalarında olabilen eozinofili, vaskülitik döküntü, pulmoner semptomlarda kötüleşme, kalp komplikasyonları ve/veya nöropatiye karşı dikkatli olmalıdırlar.

Montelukast ve tanımlanan durumlar arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. DESMONT alan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin dozu azaltılırken dikkatli olunması ve uygun klinik gözlem önerilmektedir.

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

Aspartam uyarısı

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

Mannitol uyarısı

Yardımcı madde olarak 119,10 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Desloratadin ile bağlantılı etkileşimler

Yapılan çok dozlu etkileşim çalışmalarında ketokonazol, eritromisin, azitromisin, fluoksetin ve simetidin, desloratadinin plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe sebep olmamıştır. Gıda ve greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Desloratadin, alkol ile birlikte alındığında alkolün performans bozucu etkilerini artırmamıştır. Desloratadin oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle başka bir doğum kontrol yöntemi (örneğin; kondom) kullanılmalıdır.

Montelukast ile bağlantılı etkileşimler

Montelukast astımın profilaktik ve kronik tedavisinde ve alerjik rinitin tedavisinde rutin olarak kullanılan diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. İlaç etkileşim çalışmaları önerilen klinik dozlarda montelukastın, teofilin, prednizon, oral kontraseptifler (etinil estradiol/noretindron 35/1), digoksin ve varfarin ile klinik olarak anlamlı bir etkileşime sahip olmadığını göstermiştir.

Tek doz 10 mg montelukastın uygulanımı takiben, hepatik metabolizmayı indükleyen fenobarbital uygulandığında montelukastın plazma konsantrasyon–zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değeri yaklaşık %40 azalmıştır. Montelukast için doz ayarlaması gerekmemektedir. Montelukast sitokrom P450 (CYP 3A4) ile metabolize edildiğinden, fenitoin, fenobarbital, karbamezapin ve rifampisin gibi CYP 3A4 enzim indükleyicileri ile birlikte kullanılması durumunda, özellikle çocuklarda klinik izleme yapılması uygundur.

İn vitro çalışmalar, montelukastın P 450 2C8 (CYP 2C8) potent inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, montelukast ve rosiglitazonun (CYP 2C8 ile metabolize olan ilaçları temsil eden tanı ürünü) in vivo klinik ilaç etkileşim çalışmaları, montelukastın CYP 2C8'i inhibe etmediğini göstermektedir. Bu nedenle montelukast, bu enzim ile metabolize olan ilaçların (örn: paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) metabolizmasını belirgin olarak artırmaz.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

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

DESMONT, hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın bir göstergesi olmadığından gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Desloratadin anne sütüne geçer.

Montelukastın anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar montelukastın anne sütü ile atıldığını göstermektedir.

Emziren kadınlarda DESMONT kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar desloratadinin üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir. (ayrıca bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik düşünen kadınlar gerekli olmadıkça DESMONT kullanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DESMONT'un araç ve makine kullanmaya etkisini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanırken tedavi sırasında sersemlik ve uyku hali görülebileceği akılda tutulmalıdır. Doktorların hastaları bu yönde uyardıkları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Her bileşen hakkında ilave bilgi

Desloratadin

Alerjik rinit ve kronik idiyomatik ürtikerin de içinde bulunduğu bir dizi endikasyonu kapsayan klinik araştırmalarda, önerilen günlük 5 mg dozlarda, desloratadin kullanan hastaların %3'ünde plasebodan daha fazla yan etki görülmüştür.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Bitkinlik, baş ağrısı.

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi, anjiyoödem, dispne, kaşıntı, döküntü ve ürtiker).

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, psikomotor hiperaktivite, nöbetler.

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Halüsinasyonlar.

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek: Taşikardi, palpasyonlar.

Gastrointestinal bozukluklar

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

Hepatobiliyer bozukluklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, bilirubin artışı, hepatit.

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Çok seyrek: Miyalji.

Montelukast

Montelukast genellikle iyi tolere edilir. Çoğunlukla hafif olan yan etkiler genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Montelukast ile bildirilen yan etki insidansı plasebo ile benzerdir. Uzun süreli tedavilerde advers etki profilinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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)

Astımlı 15 yaş ve üzeri hastalar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, yorgunluk.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, burun tıkanıklığı, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, diş ağrısı, gastroenterit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: İsilik.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Zayıflık.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş, nezle benzeri semptomlar, travma.

Astımlı 6–14 yaş arası pediyatrik hastalar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İnfluenza, viral enfeksiyon.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Otit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit, larenjit, sinüzit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş.

Mevsimsel alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

Pereniyal alerjik rinitli yetişkinler ve 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Sinüzit, üst solunum yolları enfeksiyonu, sinüs baş ağrısı, öksürük.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Epistaksis

Araştırmalar

Yaygın: ALT artışı

Uyku hali durumunun görülme sıklığı plasebo ile benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyimi: Pazarlama sonrası kullanıma bağlı olarak aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker ve çok ender olarak hepatik eozinofilik infiltrasyon), rüya anormallikleri ve halüsinasyonlar, davranış değişiklikleri, uyuklama, psikomotor hiperaktivite (iritabilite, agresif davranışları içeren ajitasyon, huzursuzluk ve tremor), depresyon, uykusuzluk, parestezi/hipoestezi ve çok ender nöbet; artralji, kas krampları dahil miyalji; kanama eğiliminde

artış, çürüme; palpasyon; ödem; bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve çok nadir olarak pankreatit. Çok nadir olarak kolestatik hepatit, hepatoselüler karaciğer hasarı ve karışık tip karaciğer hasarı montelukast kullanımı ile raporlanmıştır.

Bu etkilerin çoğu başka ilaçların kullanımı, alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığında ya da diğer hepatitler gibi diğer faktörlerle kombinasyon halinde söz konusu olabilir.

Montelukastla tedavi gören astım hastalarında çok nadir olarak, bazen Churg-Strauss sendromu ile tutarlı vaskülit klinik özellikler gösteren, sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen sistemik eozinofili görülebilir.

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

DESMONT ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

Desloratadin

Desloratadin ile doz aşımının belirtileri uyuklama, kalp atım hızı ve QT aralığında artış, halüsinasyonlar ve uyuşukluk olmuştur. Aşırı doz vakalarında, absorbe edilmemiş etken maddeyi uzaklaştıracak standart önlemler alınmalı ve semptomatik ve destekleyici tedavi sağlanmalıdır. Erişkinler ve adolesanlarda 45mg'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. Aşırı doz durumunda yan etkiler rapor edilmemiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda aşırı doz durumunda meydana gelen en sık yan etkiler abdominal ağrı, uyuklama, susuzluk, baş ağrısı, kusma ve hiperaktivite.

Montelukast

Montelukast ile doz aşımı tedavisi hakkında spesifik bir bilgi yoktur. Kronik astım çalışmalarında 22 hafta süreyle günde 200 mg'a kadar olan dozlarda Montelukast ve kısa süreli tedavilerde (yaklaşık 1 hafta süreyle) günde 900 mg'a kadar verilen Montelukast klinik açıdan istenmeyen bir etki görülmezsizin uygulanmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde ve klinik çalışmalarda günde 150 mg'a kadar dozlarda montelukast ile çocuklarda akut doz aşımı bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları yaşça büyük pediyatrik hastalar ile erişkinlerde güvenilirlik profilini içermektedir. Bildirilen vakaların çoğunda istenmeyen etki yer almamaktadır. En sık gözlenen istenmeyen etkiler; susuzluk hissi, uyku hali, midriyazis, hiperkinezi ve karın ağrısı olmuştur. Montelukastın peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz yoluyla diyaliz edilip edilmediği bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antihistaminikler-H₁ reseptör antagonistleri ve lökotrien reseptör antagonistleri kombinasyonu

ATC kodu: R06AK

Desloratadin

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.

Klinik etkinlik

On dört gün süreyle, günde 20 mg'a kadar desloratadin uygulanan çok dozlu bir klinik araştırmada, istatistik ya da klinik açıdan önemli hiçbir kardiyovasküler etki gözlenmemiştir. On gün süreyle, günde 45 mg (klinik dozun dokuz katı) desloratadin verilen bir klinik farmakoloji araştırmasında, QTc intervalinde uzama görülmemiştir.

Çok dozlu ketokonazol ve eritromisin etkileşim çalışmalarında, desloratadin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Desloratadin santral sinir sistemine kolayca penetre olmaz. Önerilen günlük 5 mg dozda yürütölen klinik araştırmalarda, somnolans insidansında plaseboya kıyasla bir artış olmamıştır.

Klinik araştırmalarda günde tek doz 7.5 mg verilen Desloratadin psikomotor performansı etkilememiştir. Erişkinlerde yürütölen bir tek doz çalışmasında 5 mg desloratadin, sübjektif uykululuk halinin şiddetlenmesi veya uçuşla ilgili faaliyetleri de kapsayan, standart uçuş performansı ölçömlerini etkilememiştir.

Klinik farmakoloji çalışmalarında alkol ile birlikte uygulama, alkolün indüklediği performans bozukluğunu ya da uyku halini artırmamıştır. Tek başına ya da alkol ile birlikte verildiğinde, desloratadin ve plasebo grupları arasında psikomotor test sonuçlarında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Alerjik rinitli hastalarda desloratadin hapşırık, burunda akıntı ve kaşınma, aynı zamanda gözlerde kaşınma, yaşarma ve kızarıklık ve damakta kaşınma gibi semptomların giderilmesinde etkili olmuştur. Desloratadin tablet semptomları 24 saat süresince etkili bir şekilde kontrol altına almıştır. Etkinlik, 12-17 yaş arasındaki hastalarda net bir şekilde ortaya konulmamıştır.

Desloratadin'in mevsimsel alerjik rinite bağlı şikayetlerin hafifletilmesindeki etkinliği, inokonjonktivit yaşam kalitesi anketindeki toplam skorlar ile gösterilmiştir. En büyük iyileşme, pratikteki problemler ve semptomlar tarafından kısıtlanan günlük aktivitelerde görölmüştür.

Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda yürütölen altı hafta süreli, plasebo kontrollö 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 yürütölen 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 ölçüldüğü şekilde, uyku ve günlük rutin aktiviteler ile etkileşimde anlamlı ölçüde azalma sağlamıştır.

Montelukast

Sisteinil lökotrienler (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) mast hücresi ve eozinofiller dahil çeşitli hücrelerden salınan güçlü inflamatuvar eikozanoidlerdir. Bu önemli pro-astmatik mediyatörler sisteinil lökotrien (CysLT) reseptörlerine bağlanır. CysLT tip-1 ($CysLT_1$) reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dahil olmak üzere insanın solunum yolunda ve diğer pro-inflamatuvar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dahil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle CysLT'ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler bronkokonstriksiyon, müköz sekresyon, damar geçirgenliği ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. Alerjik rinitte, CysLT'ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT'lerin intranazal yoldan uygulanması sonucu nazal solunum yolunun direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir.

Montelukast astıma bağlı inflamasyon parametrelerini anlamlı olarak iyileştiren güçlü ve oral yoldan etkili bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak $CysLT_1$ reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya β -adrenerjik reseptör gibi farmakolojik bakımdan önemli diğer havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistik aktivite göstermeksizin $CysLT_1$ reseptöründe LTC_4 , LTD_4 ve LTE_4 'ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder.

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 skora, deri prick testi, spirometri testi, rinometri testi ve nazal lavaj yapılmıştır. Eozinofil katyonik protein seviyeleri nazal lavajla tespit edilmiştir. Ortalama SD total temel nazal semptom skoru tedaviden önce 7.7 +/- 0.55 iken desloratadinle 3.74 +/- 0.54, montelukastla 3.6 +/- 0.48 ve desloratadin/montelukast ile kombine kullanımda 3.04 +/- 0.4

bulunmuştur. Nazal semptomlarda en büyük iyileşme kombinasyon tedavisinden sonra oluşmuştur. Eozinofil katyonik protein seviyelerinde düşüş en iyi montelukastın desloratadin ile kombine kullanımında elde edilmiştir.

Persistent alerjik rinitli 20 hastada 2 koldan 32 hafta randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. 20 hasta 10 mg/gün montelukast ve/veya 5 mg/gün desloratadin ya da plasebo almıştır. Tedavi periyotları 2 haftalık tedavi yapılmayan dönemlere ayrılmıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerinde (SEM) plasebo alan hastalarda skor 2.16, desloratadin alan hastalarda skor 1.79, montelukast alan hastalarda skor 1.48 ve desloratadin/montelukast alan hastalarda skor 1.59 ölçülmüştür. Montelukastın desloratadin ile kombine olarak verilmesi monoterapilere kıyasla persistent alerjik rinitli hastalarda daha iyi etkiler sağlamıştır.

Mevsimsel alerjik riniti ve hafif intermittan astımı olan 30 hastada randomize, çift-kör, paralel grup çalışması yapılmıştır. Hastalara 2 hafta montelukast/desloratadin verilmiştir. Tedaviden önce ve sonra hastalara spirometri, nazal kazıma ve lavaj yapılmıştır. Hastaların nazal semptomları, eozinofil/nötrofil sayıları, IL5 ve IL8 seviyeleri ölçülmüştür. Montelukast/desloratadin ile kombine kullanım nazal semptomları ($p<0.001$), eozinofilleri ve nötrofilleri ($p<0.001$), IL5 seviyesini ($p<0.01$), IL8 seviyesini ($p<0.05$) anlamlı şekilde azaltmıştır.

Hafiften orta dereceye atopik astımı olan 10 hasta randomize, 4-kol çapraz geçişli plasebo kontrollü bir çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalara plasebo, 5 mg desloratadin, 10 mg montelukast ve 5 mg desloratadin/10 mg montelukast alerjen maruziyetinden 26 saat ve 2 saat önce en az 7 gün boyunca verilmiştir. Geometrik alerjen PC20 ortalaması desloratadin/montelukast, desloratadin, montelukast ve plasebo için sırasıyla 697 u/mL, 338 U/mL, 123 U/mL ve 104 U/mL bulunmuştur. Plaseboya kıyasla kombine tedavi alerjen PC20 seviyesini anlamlı derecede artırmıştır. Montelukast alerjen PC20 seviyesini tek başına 4.8 kat artırırken desloratadin ile kombine tedavi 8.9 kat artırmıştır.

Atopik astımlı 10 hastada alerjen inhalasyonuna maruziyetten 2 saat önce verilen 5 mg desloratadin/10 mg montelukast kombinasyonu ile bunların tek tek uygulanmasını kıyaslayan çok merkezli randomize, çift-kör, çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. Metakolin uyarımı alerjen maruziyetinden 24 saat önce ve sonra gerçekleştirilmiştir. Ekshale nitrik oksit değerleri ve sputumdaki enflamatuvar hücre sayılarına bakılmıştır. Desloratadine ve montelukasta kıyasla ilaçların kombine kullanımları astmatik yanıtı daha iyi inhibe etmiştir. Montelukast ekshale NO

seviyesini alerjiden 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 monoteraplere 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, adenozin monofosfat (AMP) ve mannitol maruziyetinden 10-14 saat önce verilmiştir. Mannitol eşik değer dozu, adenozin monofosfat eşik değer konsantrasyonu ve iyileşme zamanı maruziyetten sonra akciğer fonksiyonları ile ölçülmüştür. Plaseboya kıyasla, montelukast/desloratadin AMP eşik değer konsantrasyonu ve mannitol eşik değer dozunda sırasıyla 3.2 ve 2.4 kat iyileşme sağlamıştır. Montelukast ise plasebodan farklı değildir. Hem montelukast/desloratadin ve montelukast monoterapisi plaseboyla kıyaslandığında her iki maruziyetten sonra iyileşme zamanında AMP için sırasıyla montelukast/desloratadin için 27 dakika, montelukastta 29 dakika azalma; mannitol için sırasıyla 27dakika ve 26 dakikalık azalma olmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerli 36 hastada dermographometre kullanılarak randomize olarak 2 hafta günde bir kere 1.kol oral 5 mg desloratadin/plasebo, 2.kol oral 5 mg desloratadin/10 mg montelukast, 3.kol oral plasebo almıştır. 70s basınçtan sonra plasebo grubuna kıyasla desloratadin+montelukast kombine kullanımında papül diyametrelerinde anlamlı azalmalar olmuştur. Kortikosteroid tedavisinden kaçmak isteyen hastalarda kombine olarak desloratadin/montelukast kullanılması basınca bağlı ürtikerde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kronik ürtikeri olan 81 hastada randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bir hafta süren tek-kör plasebo kontrollü çalışmayı altı haftalık çift-kör aktif tedavi periyotları takip etmiştir. Hastalar 5 mg desloratadin/plasebo, 5 mg desloratadin/10 mg montelukast, oral plasebo almıştır. Desloratadin/montelukast ile birlikte kullanımda kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesi ölçeğinde anlamlı etkiler elde edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Desloratadin

Emilim: 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. Aynı bir çalışmada, greyfurt suyunun desloratadinin dispozisyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

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, metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Desloratadin metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamış olduğundan diğer ilaçlarla olabilecek bazı etkileşimler tamamen göz ardı edilememektedir. Desloratadin CYP3A4'u *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 formulasyonu ile yürütülen bir çok-dozlu farmakokinetik çalışmada, dört olgunun desloratadini 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 güvenlilik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

Eliminasyon: Desloratadin, ortalama eliminasyon yarı-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 yarı-ömrüyle ve pozolojiyle bağdaşmıştır. İnsanlardaki bir kütle denge alışması, ^{14}C -desloratadin dozunun yaklaşık %87'sinin metabolitler şeklinde ve eşit miktarlarda olmak dışkıyla ve idrarla vücuttan uzaklaştırıldığını göstermiştir. Plazmadaki 3-hidroksidesloratadin analizi, bu metabolitin T_{maks} ve eliminasyon yarı-ömrü değerlerinin, desloratadine ait değerlere benzediğini göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Desloratadin nerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Herhangi bir birikim olmaz.

Montelukast

Emilim: Montelukast, oral uygulamadan sonra hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. Erişkinlere a karnına 10 mg'lık film kaplı tablet verildiğinde ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 3 saatte (T_{maks}) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64'dr. Oral biyoyararlanım ve C_{maks} standart yemekten etkilenmemektedir. 5 mg çiğneme tabletini a karnına alan erişkinlerde ortalama C_{maks} değerine 2-5 saatte ulaşılır. Oral biyoyararlanım montelukast a karnına alındığında %73 iken, tok karnına alındığında %63'e düşer.

Dağılım: Montelukast plazma proteinlerine %99'dan fazla bağlanır. Montelukast kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litredir. Ek olarak dozdan 24 saat sonra diğer tüm dokularda radyoaktif işaretli madde konsantrasyonları çok az miktarda bulunmuştur.

Biyotransformasyon: Montelukast kapsamlı bir şekilde metabolize olur. Terapötik dozlarda yapılan çalışmalarda erişkin ve çocuk hastalarda montelukast metabolitlerinin kararlı durum plazma konsantrasyonları saptanamaz düzeydedir. İnsan karaciğer mikroozomlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar, sitokrom P450 3A4 ve 2C9'un montelukast metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir. Bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örneğin; ketokonazol, eritromisin) ve 2C9 inhibitörlerinin (örneğin; flukonazol) montelukast farmakokinetiği üzerine etkileri araştırılmamıştır. İn vitro çalışmalarda terapötik plazma konsantrasyonlarındaki montelukast sitokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 veya 2D6'yı inhibe etmemiştir.

Eliminasyon: Sağlıklı erişkinlerde montelukastın plazma klerensi ortalama 45 mL/dakika'dır. Radyoaktif işaretli montelukastın oral dozunu takiben radyoaktivitenin %86'sı 5 günlük fekal birikimde %0.2'den azı idrarda elde edilmiştir. Montelukastın oral biyoyararlanım hesapları da buna eklendiğinde montelukast ve metabolitlerinin hemen hemen tümüyle safrayla atıldığı ortaya çıkmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum: Montelukast farmakokinetiği 50 mg oral dozlara kadar hemen hemen doğrusaldır. Günde 1 kez 10 mg günlük dozu ile ana ilaçta az miktarda (%14) birikme mevcuttur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel hasta grupları: Yaşlılarda veya hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğine sahip olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (Child-Pugh skoru >9). Montelukast ve metabolitleri idrardan atılmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda montelukastın farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda özel doz ayarlaması önerilmemektedir.

Montelukastın yüksek dozlarının kullanımı ile (tavsiye edilen yetişkin dozunun 20-60 katı) plazma teofilin konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir. Bu etki günlük 10 mg'lık tavsiye edilen dozda görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Desloratadin

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, güvenlik 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.

Montelukast

Montelukast ile ilgili hayvan toksisite çalışmalarında, ALT'de, glukozda, fosforda ve trigliseridlerde minör serum biyokimyasal değişimleri gözlenmiştir. Hayvanlarda toksisitenin belirtisi tükürük atılımında artış, gastrointestinal semptomlar ve iyon dengesizliğidir. Bu klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 17 katından daha büyük dozlarında görülür. Maymunlarda, 15 mg/kg/gün dozlarında yan etkiler meydana gelmiştir (klinik dozda görülen sistemik maruz kalmanın 232 katından daha fazla). Hayvan çalışmalarında, montelukast fertilitiyi etkilemez. Tavşanlar ile yapılan çalışmalarda, tamamlanmamış osifikasyonun daha büyük insidansının klinik dozda görülen sistemik maruz kalmadan 24 kat daha fazla olduğu görülür. Farelerde anormallikler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mannitol (E 421)
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat
Aspartam (E 951)
Çilek aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 çiğneme tableti, Alüminyum / Alüminyum blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beseri 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

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/266

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ