

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AXİVOL PLUS 2.5 mg / 120 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Desloratadin	2.50 mg
Psödoefedrin	120.00 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat	405.60 mg
Sodyum Karbonat	93.75 mg
Sodyum Sitrat Dihidrat	0.65 mg
Mannitol SD 200	140.00 mg
Mannitol	120.00 mg
Sukraloz	30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

AXİVOL PLUS 2.5 mg / 120 mg efervesan tablet beyaz renkte yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulma sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üstü adolesanlarda önerilen AXİVOL PLUS dozu aç veya tok karnına günde iki kez 1 efervesan tablettir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

AXİVOL PLUS efervesan tablet 1 bardak (150 ml) su içinde eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar ile yürütölmüş klinik çalışma mevcut değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda AXİVOL PLUS kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile yürütölmüş klinik çalışma mevcut değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda AXİVOL PLUS kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popölasyon:

AXİVOL PLUS 12 yaş altı çocuk popölasyonunda endike değildir.

Geriatrik popölasyon:

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

AXİVOL PLUS,

- Ürünün herhangi bir bileşenine, loratadine veya diğer adrejenerejik ilaçlara karşı aşırı duyarlılık,
- Dar açılı glokom,
- Üriner retansiyon hastalarında,
- Monoamin oksidaz (MOA) inhibitör tedavisi veya MOA inhibitör tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 14 günlük süreç,
- Şiddetli hipertansiyon veya ciddi koroner arter hastalıkları
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyon
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliği kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AXİVOL PLUS, içeriğindeki psödoefedrin HCL'den dolayı,

- Aritmiler
- Diabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Prostat hipertrofisi
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında

AXİVOL PLUS kullanımından kaçınılmalıdır.

Ayrıca bu ürün yardımcı madde olarak sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablet 6,59 mmol (151,78 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

AXİVOL PLUS'ın içerisinde bulunan mannitol miktarı 10 mg dan az olduğu için mannitole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)

Psödoefedrin içeren ilaçların kullanımıyla PRES ve RCVS vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Risk, şiddetli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyon veya şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmaktadır (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen semptomların ortaya çıkması halinde psödoefedrin kullanımı bırakılmalı ve acilen tıbbi yardım alınmalıdır; ani şiddetli baş ağrısı veya gök gürültüsü tarzında baş ağrısı (kısa sürede başlayan ve çok kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan baş ağrısı), mide bulantısı, kusma, konfüzyon, nöbet ve/veya görme bozuklukları. Bildirilen PRES ve RCVS vakalarının çoğu ilacın kullanımının bırakılması ve uygun tedavi uygulamasının ardından düzelmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AXİVOL PLUS ile yürütülmüş etkileşim çalışmaları yoktur.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAO)

MAO inhibitör tedavisi alan hastalarda veya MOA inhibitör tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 14 günlük süreçte, ilaç içeriğindeki psödoefedrinden dolayı AXİVOL PLUS'ın kardiyovasküler sistem üzerine etkisi artabilmektedir (bakınız Bölüm 4.3 ve 4.4).

Beta-adrenerjik Bloke Edici Ajanlar

Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar olan metildopa ve reserpinin antihipertansif etkileri psödoefedrin gibi sempatomimetikler ile azalabilmektedir. Bu ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Dijitaler

Psödoefedrin ve dijitaler eş zamanlı kullanıldığında ektopik pacemaker (kalp pili) aktivitesi artmaktadır. Bu ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Sitokram P4503A4 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 ek bilgiler

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)

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). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda desloratadin, psödoefedrin veya desloratadin ve psödoefedrin kombinasyonunun değerlendirildiği yeterli ve iyi kontrollü çalışma mevcut değildir.

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

Hayvan üreme çalışmaları her zaman ilacın insanlar üzerindeki etkisini yansıtmadığından AXİVOL PLUS 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 oluşabileceği ve bu durumun onların araç ve makine kullanma becerilerini bozabileceği belirtilmelidir.

Psödoefedrin araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

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 karşılaştırılmaz.

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 sonlandırılmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Desloratadin/Psödoefedrin

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İmsomni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit

Desloratadin

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.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit

Psödoefedrin

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi

Bilinmeyen: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4), geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farenjit

Ayrıca anksiyete, huzursuzluk, titreme, taşikardi, kardiyak aritmiler, çarpıntı, hipertansiyon, kusma, raş, halüsinasyon ve erkeklerde üriner retansiyon gözlenebileceği bildirilmiştir.

Pazarlama Sonrası Yan Etkiler

Pazarlama sonrası bildirilen kombinasyon tedavisine yönelik yan etkiler taşikardi, palpitasyon, 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 reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; 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

Diğer semptomimetik ajanlarda olduğu gibi aşırı doz semptomları baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, terleme, susuzluk, taşikardi, prekordiyal ağrı, kas zayıflığı ve gerginliği, anksiyete, insomni, irritabilite, huzursuzluk, tremor, konvülsiyonlar, palpitasyon, hipertansiyon ve idrar zorluğunu kapsamaktadır. Birçok hastada delüzyon ve halüsinasyonlarla birlikte toksik psikoz gözlenebilmektedir. Bazı hastalarda kardiyak aritmileri, dolaşım yetmezliği, koma ve solunum yetmezliği gözlenebilmektedir. Konvülsiyonları kontrol edici ve solunum destekleyici ve koruyucu, kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde mide lavajı

uygulanmalıdır. Mesane katerizasyonu gerekli olabilir. İstenirse, psödoefedrin itrahını hızlandırmak için asit diürezi veya diyaliz yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Sempatomimetikler

ATC Kodu: R01BA

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 doğrulamayı 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 adrenerjik reseptörler üzerinde doğru ve dolaylı etkileri olan bir sempatomimetik ilaçtır. Psödoefedrin alfa ve beta adrenerjik etkiye ve merkezi sinir sistemi üzerinde bazı uyarıcı etkilere sahiptir. Psödoefedrinin sempatomimetik etkisi nazal tıkanıklığın rahatlamasını sağlayan vazokonstriksiyon etki oluşturur.

Klinik çalışmalar:

İnsan histamin deri kabarcık çalışmalarında, desloratin 5 mg tek doz ve tekrarlı doz uygulamalarını takiben 1 saat içinde antihistaminik etki gözlemlendiği ve etkinin 24 saat kadar sürebileceği belirtilmiştir. 28 gün boyunca 5 mg desloratadin tedavisi sonrası histamin ile indüklenen deride kabarcık taşifilaksisine 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 gönüllülerde 10 gün boyunca tek doz halinde 45 mg desloratadin uygulanmıştır ve tüm EKG'ler kardiyoloji uzmanları tarafından manual olarak okunmuştur (kör tasarımı). Desloratadin tedavisi alan hastalarda maksimum kalp hızı ortalama artışı plaseboya oranla 9.2 bpm olmuştur. Kalp hızı için QT aralığı (QTc) Bazzet 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

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 dispozyonu üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. İçme suyunun desloratadinin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

Dağılım:

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.

Biyotransformasyon:

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-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 güvenlik profili, genel popülasyondakinden farklı değildir.

Eliminasyon:

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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Psödoefedrin

Emilim:

Psödoepedrin gastrointestinal yoldan hızlı ve tam olarak emilir. Erkeklerde 180 mg oral doz uygulamasını takiben yaklaşık 2 saat sonra tepe plazma konsantrasyonu 500-900 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Psödoepedrin vücutta hızlı bir şekilde dağılır; dağılım hacmi 2-3 L/kg"dır.

Biyotransformasyon:

Psödoepedrinmonoamin oksidazlar ile metabolizasyona dirençlidir. Psödoefedrin, karaciğerde N-demetilasyon yoluyla aktif bir metabolit olan norpsödoefdrine kısmen metabolize olur.

Eliminasyon:

Psödoepedrin yüksek oranda idrar yolu ile elimine edilmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-8 saat olmakla birlikte pH'a bağlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Psödoefedrin 1.0-800 ng/ml konsantrasyon aralığında doğrusal farmakokinetik göstermiştir.

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 değerin 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.

İrk:

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.

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.

Çocuklarda ve adolesanlarda:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farelerde 2 yıllık diyetssel 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 kanıt bulunmamıştır (insan periferik kan lenfosit klastojenite denemesi ve fare kemik iliği mikronükleus çalışması). Desloratadinin farelerde 24 mg/kg/gün doza kadar dişi 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 fertilité 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, 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

klınık kullarımda lokal iritasyon riski taşımadığı saptanmıştır. Desloratadin ve loratadin ile yürütölen çalışmalarda karsinojenik potansiyelin bulunmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlarla gerçekleştirilen bir çalışmada dişi sıçanlara insanlar için önerilen gñnlük dozun 7 katı, erkek sıçanlara insanlar için önerilen gñnlük dozun 35 katı sistemik psödoefedrin uygulanmış ve fertilitede negatif etki oluşturmamakla birlikte, fetal morfolojik gelişmeyi ve sağkalımı etkilememiştir. Sıçanlara ve tavşanlara sırasıyla insanlar için önerilen gñnlük dozun 50 katı ve 35 katı sistemik psödoefedrin uygulaması teratojenik etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit
Sodyum Hidrojen Karbonat
Sodyum Karbonat
Sodyum Sitrat Dihidrat
Mannitol SD 200
Mannitol
Sukraloz
Portakal Aroması
Makrogol (PEG 8000)
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

20 efervesan tablet plastik PP tüp ve silika jel içeren LDPE kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.
Reřitpařa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2016/414

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ