

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVOPEL MR 2,5/120 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür	2,5 mg
Psödoefedrin HCl	120 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr DC	31,0 mg
Lesitin (soya (E322))	0,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SEVOPEL MR, nazal konjesyon, aksırık, burun akıntısı, göz ve burun kaşınması gibi mevsimsel ve pereniyal alerjik rinitle ilgili belirtilerin giderilmesinde endikedir.

Levosetirizinin antialerjik özellikleri ile psödoefedrinin nazal dekonjestan etkilerinin birlikte istendiği durumlarda kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ile 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda

Günde iki kere 1 kapsül (sabah ve akşam), aç veya tok karına alınır. Tedavinin süresi, belirtilerin görüldüğü dönemi geçmemeli ve 2-3 haftayı aşmamalıdır.

Nazal belirtilerde yeterli rahatlama sağlandığında, uygunsa tedavi sadece levosetirizin içeren ürün ile sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

SEVOPEL MR ağızdan kullanım içindir. Kapsüller bir bütün halinde, tercihen bir miktar su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır. CLcr(ml/dak) değeri, serum kreatinin (mg/dl) değerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

$$\frac{[140-\text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ kadınlariçin})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlaması:

Grup	KreatininKlerensi (mL/dak)	DozveDozsıklığı
Normal	≥80	Günde iki kez 1 kapsül
Hafif	50 - 79	Günde iki kez 1 kapsül
Orta	30 - 49	İki günde bir kez 1 kapsül
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 1 kapsül
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalar	<10-	Kontrendikedir

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.2. "Böbrek yetmezliği").

Şiddetli hepatik yetmezlik durumunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

SEVOPEL MR'ın 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı, bu yaş grubunda setirizin/ psödoefedrin kombinasyonu ile çalışma yapılmamış olduğundan, önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SEVOPEL MR;

- Bileşimindeki maddelerden herhangi birine, efedrine yada diğer piperazinelere ve diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Şiddetli hipertansiyon ya da şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda,
- Dihidroergotamin alan hastalarda,
- Kontrol altına alınamayan hipertiroidi,
- Ciddi aritmiler
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 mL/dak'nın altında), feokromasitoma, göz içi basıncı yüksek olan hastalarda veya idrar retansiyonu olanlarda,
- Monoaminooksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda SEVOPEL MR kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/ RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. SEVOPEL MR etken maddelerinden psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- İnme öyküsü olan hastalarda
- 12 yaş altındaki çocuklarda
- Hemorajik inme riskini arttıran faktörleri olan hastalarda, SEVOPEL MR'ın bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin, ergotamin gibi vazokonstriktörlerle veya nazal dekonjestan olarak oral veya nazal yoldan uygulanan diğer dekonjestan ilaçlarla (fenil propanolamin, fenilefrin, efedrin) eş zamanlı kullanımda
- Diğer sempatomimetrik ilaçlar (dekonjestanlar, trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) veya beta blokörlerle birlikte kullanım kontrendikedir.

SEVOPEL MR soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Aritmisi olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- İskemik kalp hastalığı olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Taşikardisi olanlarda
- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- Hipertansiyonu olanlarda (Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber SEVOPEL MR hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. “Kontrendikasyonlar”, “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda SEVOPEL MR’ın kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.)
- Diabetes mellitusu olanlarda
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Antihipertansif ilaçlar (antihipertansif etkilerin azalması) kullananlarda,
- Alkol veya diğer Santral Sinir Sistemi (SSS) depresanları kullananlarda (SSS baskılanmasının artması ve performans bozukluğu).
- Dijital (kardiyak aritmi riski) alan hastalarda
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) veya mesane fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkat gereklidir.

Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı, 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Psödoefedrinin vazokonstriktör etkisi nedeniyle, inflamatuvar barsak hastalığında olduğu gibi, hiper koagülasyon açısından risk grubundaki hastalarda da dikkat edilmesi önerilir.

Diğer santral etkili stimülanlar gibi, psödoefedrinin de suistimali gözlemlenmiştir.

Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve orta derecede böbrek yetmezliği özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır.

İçeriğinde bulunan psödoefedrin sebebiyle SEVOPEL MR'ın, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetrik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz 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 etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicilerle yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizin'in 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.

Levosetirizin gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Rasemat setirizinin alkolün etkisini arttırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde bir kez 10 mg) ile yapılan çoklu bir doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (%-11).

Psödoefedrin ile bağlantılı etkileşimler

Hipertansif hastalarda non-steroid anti enflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ'ler) eşzamanlı tedavide, hem psödoefedrin, hem de NSAİİ'ler kan basıncını arttırabileceğinden, dikkatli olmak gereklidir.

SEVOPEL MR, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, semptomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve semptomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.3. “Kontrendikasyonlar”). Moklobemid ve oksitosinile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı SEVOPEL MR, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir. (Bkz. Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergotalkolooidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Sempatometik aminlerin monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı hipertansif kriz ile sonuçlanabilir. MAO inhibitörlerinin uzun etki süreleri nedeniyle bu etkileşim, böyle bir tedavinin kesilmesinin 15 gün sonrasında hala mümkündür.

Sempatometik aminler, beta-adrenerjik blokerlerin ve sempatik aktivite ile etkileşen metildopa, guanetidin ve rezerpingibi ilaçların antihipertansif etkilerini azaltabilirler (Bkz. Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Linezolid'in psödoefedrin ile birlikte uygulanması, kan basıncı normal olanlarda kan basıncında artışa neden olabilir.

Psödoefedrin, dijitalle eş zamanlı kullanıldığında ektopik “*pacemaker*” aktivitesinde artış meydana gelebilir. Bu nedenle dijitalize hastalarda setirizin-psödoefedrin kullanımından kaçınılmalıdır.

Antasitler ve proton pompa inhibitörleri, psödoefedrinin emilim hızını artırır, kaolin ise azaltır.

Halojenli anestezik ajanlarla eş zamanlı kullanım, ventriküler aritmiyi provoke edebilir veya kötüleştirebilir.

Alerji deri testleri, antihistaminikler tarafından inhibe edilir ve bu testleri uygulamadan önce uygun bir süre ilaçtan arınma dönemi gereklidir.

Aşırı yağlı bir yemek her iki aktif bileşenin de biyoyararlanımını değiştirmemekle birlikte, setirizinin doruk plazma konsantrasyonunu düşürmüş ve geciktirmiştir.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar SEVOPEL MR ile tedavi edilebilir ancak hamilelik teşhis edildi ise tedavi kesilmelidir.

SEVOPEL MR'ın oral kontraseptifler ile eş zamanlı kullanımının, kontrasepsiyonun etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda, levosetirizin/psödoefedrin kombinasyonunun kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır. Psödoefedrin'in hamileliğin ilk 3 ayında kullanımına, gastroşizi (barsak fitiği ile birlikte karın duvarında gelişimsel bir kusur) sıklığında artış eşlik eder. Psödoefedrin uzun süreden beri istenmeyen etkiler görülmeden yaygın bir şekilde kullanılmaktaysa da, gebelik sırasında güvenli kullanımı saptanmamıştır.

Psödoefedrin vazokonstriktif etkilerine bağlı olarak, uteroplasental dolaşımında azalmayı indükleyebileceğinden, hamileliğin ilk 3 ayında SEVOPEL MR kullanılmamalıdır. Hamilelikte yapılan sınırlı sayıda uygulamadan elde edilen veriler, setirizinin hamilelik veya fetus/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde istenmeyen bir etki oluşturmadığını göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ya da doğum-sonrası gelişim ile ilgili yeterli veri ortaya konmamıştır (Bkz. Bölüm5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri").

Hamilelik boyunca SEVOPEL MR kullanılmamalıdır. SEVOPEL MR'ın gebe kadına sağlayacağı yararı, fötüs üzerindeki riski değerlendirilerek dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu anne sütüne geçer; bu nedenle, emziren kadınlarda SEVOPEL MR kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi / Fertilitite

Hayvanlarda yapılan bir çalışma ile, önerilen dozun 10 katına çıkan bir dozda setirizin/psödoefedrin (1/24) kombinasyonunun fertilitite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Oral yolla verilen psödoefedrinin, dişi sıçanlarda 20 mg/kg/gün dozu ve erkek sıçanlarda 100 mg/kg/gün dozu, üremeyi bozmamakta veya morfolojik gelişimi ve yaşamı değiştirmemektedir.

İnsan fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonunun önerilen dozunda; araç kullanma becerisi, uykuya dalma ve düz çizgide yürüme performansına ait objektif ölçümlerde, klinik olarak anlamlı bir etki gösterilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, subjektif somnolans hissi bildirilmiş olduğundan, farklı bireylerde, farklı ilaçların gösterebileceği bu etkilerdeki değişkenlikler kesinlikle göz ardı edilmemelidir. Normal önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda santral sinir sistemi üzerinde etkiler meydana gelebilir.

Karşılaştırılmalı klinik çalışmalarda, levosetirizinin, önerilen dozlarda kullanıldığında, zihinsel dikkati, reaksiyonları veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine 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, dikkatli olmalıdırlar.

Psödoefedrin'in de herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir ve beklenmemektedir. Yine de, motorlu taşıt ve tehlikeli makineler kullanılacaksa, önerilen dozların üzerine çıkılmaması önerilmektedir. Hasta uyuşuk veya sersemlemiş hissediyorsa araba kullanmamalıdır.

Baş dönmesi olan hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu

Kontrollü klinik çalışmalarda setirizin/psödoefedrin kombinasyonu alan hastaların %1'inden fazlasında bildirilen advers reaksiyonlar, tek başına setirizin veya psödoefedrin için bildirilenlerden farklı değildir.

Setirizine bağlı olarak görülen istenmeyen etkiler genellikle, SSS depresanı veya paradoksik SSS uyarıcı etkileri, antikolinerjik aktivitesi veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla; psödoefedrine bağlı görülen istenmeyen etkiler ise daha çok, SSS uyarımı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Psödoefedrine bağlı izole inme ve iskemik kolit vakaları literatürde tanımlanmıştır.

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: $\geq 1/100$, $\leq 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

İstenmeyen etkiler, MedDRA primer Sistem Organ Sınıflarına ve tahmin edilen görülme sıklıklarına göre aşağıda verilmiştir. Bu etkilerin görülme sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır: 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 tahmin edilemiyor).

Tablo 4:1 Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu ve her bir etken madde ile bildirilen istenmeyen etkiler

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Setirizin/ Psödoefedrin	Levosetirizin	Psödoefedrin
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Seyrek		
	Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık		Çok seyrek	
Psikiyatrik hastalıkları	Sinirlilik, uykusuzluk	Yaygın		Yaygın
	Anksiyete	Yaygın olmayan		Bilinmiyor
	Ajitasyon	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Yorgunluk	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Halüsinasyon	Seyrek	Çok seyrek	Seyrek
	Paranoiddelüsyon	Seyrek		Seyrek
	Eksitabilite	Seyrek		Seyrek
	Psikotik bozukluk	Çok seyrek		
	Telaş hali			Yaygın olmayan
	Depresyon		Çok seyrek	
	Agresyon		Çok seyrek	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın		
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Sersemlik hissi	Yaygın		Yaygın
	Somnolans	Yaygın	Yaygın	
	Konvülsiyon	Seyrek	Çok seyrek	
	Tremor	Seyrek		
	İrritabilite	Çok seyrek		Bilinmiyor
	Serebrovasküler olay(inme)	Çok seyrek		
	Tat alma bozuklukları (disgüezi)	Çok seyrek		
Göz hastalıkları	Görme bozukluğu		Çok seyrek	
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın	Çok seyrek	Seyrek

	Aritmi	Seyrek		
	Palpitasyonlar		Çok seyrek	
	Diğer kardiyak disritmiler			Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon ¹	Seyrek		Seyrek
	Solukluk	Seyrek		
	Dolaşım kollapsı	Çok seyrek		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne		Çok seyrek	
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Ağız kuruluğu	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Bulantı	Yaygın	Çok seyrek	Yaygın
	Kusma	Seyrek		Yaygın
	İskemik kolit	Çok seyrek		
	Karın ağrısı		Yaygın olmayan	
Hepatobiliyer sistem hastalıkları	Hepatik fonksiyon bozuklukları (transaminazlar, alkalik fosfataz, gamma-GT, bilirubin düzeylerinde artış)	Seyrek		
	Hepatit		Çok seyrek	
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Deride kuruluk	Seyrek		
	Döküntü	Seyrek	Çok seyrek	
	Terlemede artış	Seyrek		
	Ürtiker	Seyrek	Çok seyrek	
	Sabit ilaç erüpsiyonu	Çok seyrek	Çok seyrek	
	Anjiyonörotik ödem	Çok seyrek	Çok seyrek	
	Kaşıntı		Çok seyrek	
	İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri			Seyrek
	Hipersensitivite reaksiyonları			Seyrek
	Alerjik dermatit ²			Seyrek
	Diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon			Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas ağrısı (miyalji)		Çok seyrek	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Dizüri	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Erkek hastalarda ürinerretensiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

	durumu hızlandırıcı bir faktör olabilir)			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Halsizlik		Yaygın	
Araştırmalar	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik		Çok seyrek	
	Kilo artışı		Çok seyrek	

¹Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

²Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Aşırı dozda setirizin alımını takiben gözlenen belirtiler, esas olarak santral sinir sistemi etkileri veya antikolinergik etkiler ile ilişkilidir.

Levosetirizin'in doz aşımının belirtileri yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Sempatomimetikler yüksek dozlarda, delüzyon ve halüsinasyonlarla seyreden bir toksik psikozu indükleyebilirler. Bazı hastalarda, kardiyak aritmi, dolaşım kollapsı, konvülsiyonlar, koma ve ölümcül olabilecek solunum yetmezliği gelişebilir. Psödoefedrin ile doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Setirizin-psödoefedrin kombinasyonu ile akut doz aşımı, ölümcül olabilen ishal, sersemlik hissi, halsizlik, baş ağrısı, kırıklık, midriyazis, idrar retansiyonu, taşikardi, kardiyak aritmi, arteriyel hipertansiyon, SSS depresyonu (sedasyon, apne, bilinç kaybı, siyanoz ve kardiyovasküler kollaps) veya stimülasyon (uykusuzluk, halüsinasyonlar, tremor ve nöbetler) belirtilerine yol açabilir.

Tedavi

Psödoefedrin doz aşımında solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diüzezi veya diyaliz yapılabilir. Tercihen hastane koşullarında, beraberinde alınmış herhangi bir ilaca da dikkat edilerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Kendiliğinden kusma yok ise, kusma uyarılmalıdır. Gastrik lavaj önerilir. Bilinen bir antidotu yoktur. Sempatomimetik aminler kullanılmamalıdır.

Hipertansiyon ve taşikardi alfa adrenerjik reseptör blokörleri ile ve/veya beta adrenerjik reseptör blokörleri ile kontrol altına alınabilir. Nöbetler, intravenöz diazepam ile tedavi edilebilir (çocuklarda, diazepam rektal yoldan verilir).

Setirizin ve psödoefedrinin hemodiyalizle atımı zayıftır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sempatomimetikler, Psödoefedrin kombinasyonları

ATC kodu: R01BA52

Etki Mekanizması ve Farmakodinamik Etkiler

Levosetirizin

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonunun farmakodinamik aktivitesi, doğrudan bileşenlerinin her birinin additif etkisine dayanmaktadır. Setirizin, güçlü ve selektif bir H₁ reseptör antagonisti olup, antialerjik özelliğe sahiptir. Alerjik reaksiyonun histamine bağlı erken fazını inhibe eder; belirli inflamatuvar hücrelerin göçünü ve geç alerjik cevapla ilgili belirli mediyatörlerin salınmasını azaltır; nazal provokasyon testlerinde histamin veya polen tarafından başlatılan reaksiyonları inhibe eder.

Psödoefedrin, oral yoldan alındığında etkili olan sempatomimetik bir amindir; alfa-mimetik aktivitesi, beta-mimetik aktivitesinden baskındır; vazokonstriktör etkisine bağlı olarak nazal mukoza üzerinde dekonjestan etkisi vardır.

Levosetirizin, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir. Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i=3.2nmol/l). Levosetirizinin afinitesi, setirizininin (K_i=6.3nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H₁-reseptörlerinden ayrılır. Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte %90, 24 saatte %57'dir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hemderide hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Levosetirizin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0.9 saat sonra ulaşılmaktadır. 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.

Psödoefedrin

Psödoefedrin oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60 mg psödoefedrin verilmesi 90 dakika sonunda (T_{maks}) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaratmıştır.

Dağılım:

Levosetirizin

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 sistemi kompartimanında saptanmıştır.

İnsanlarda, levosetirizin plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Levosetirizinin dağılım hacmi 0.4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Psödoefedrin

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

Biyotransformasyon:

Levosetirizin

İnsanlarda levosetirizinin 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.

Psödoefedrin

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

Eliminasyon:

Levosetirizin

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü 7.9 ± 1.9 saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0.63 ml/dk/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 glomerüler filtrasyon, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Psödoefedrin

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg 'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13 sa^{-1} 'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

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

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

Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin

Levosetirizin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Psödoefedrin

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu

Hayvan çalışmaları, sıçanlarda ≥ 30 mg/kg/gün, Sinomolgus maymununda 40/mg/kg/gün'lük (insanda önerilen dozun ≥ 8 ve 11 katı) toksik olmayan etki seviyeleri göstermiştir. Bu dozlarda sistemik maruziyet, insandaki ile karşılaştırıldığında, maymunda daha yüksek, sıçanda ise daha düşüktür. Sıçanlarda üreme toksisitesi çalışmalarında, kullanılan 40 mg/kg/gün dozunda herhangi bir etki saptanmamıştır. Sistemik maruziyetin bu cinste düşük seviyelerde olması nedeniyle, elde edilen sonuçlar, hamile ve emziren kadınlarda güvenle kullanılacağını göstermez.

Setirizin/psödoefedrin kombinasyonu ne mutajenik ne de klastojenik olduğundan, insanlar için karsinojenik risk oluşturması beklenmez.

Levosetirizin

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksikite veya karsinojenisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

Psödoefedrin

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH 102

Laktoz anhidr DC

Aerosil 200

Magnezyum stearat

HPMC K 100 M

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Opadry II 85G18490 white içeriđi:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya (E322))

Kapsül içeriđi:

Jelatin

İndigotin-FD&C Mavi 2

Eritrosin-FD&C Kırmızı 3

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

14 ve 28 kapsül PA/AL/PVC-Alüminyum blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi"ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve 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@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :17.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ