

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMNARIS® 50 mcg Burun Spreyi

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Siklesonid..... 50 mcg/püskürtme

Yardımcı maddeler

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Burun spreyi

Hipotonik sulu süspansiyon içeren, kokusuz, ölçülü dozlu, manuel pompalı sprej.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OMNARIS® burun spreji;

Mevsimsel alerjik rinit:

6 yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinlerde mevsimsel alerjik rinit tedavisinde,

Perennial alerjik rinit:

12 yaş ve üzeri adolesanlar ve erişkinlerde perennial alerjik rinit tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Mevsimsel alerjik rinit:

6 yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinler:

OMNARIS®'in önerilen dozu, her burun deliğine günde bir defa 2 püskürtme ile uygulanan 200 mcg/gün'dür. Maksimum toplam günlük doz her burun deliğine 2 püskürtmeyi aşmamalıdır (200 mcg/gün).

Perennial alerjik rinit:

Adolesanlar (12 yaş ve üzeri) ve erişkinler:

OMNARIS®'in önerilen dozu, her burun deliğine günde bir defa 2 püskürtme ile uygulanan 200 mcg/gün'dür. Maksimum toplam günlük doz her burun deliğine 2 püskürtmeyi aşmamalıdır (200 mcg/gün).

Pozolojide dikkate alınması gerekenler

Dekonjestanların aksine, kortikosteroidlerin terapötik etkileri derhal ortaya çıkmamaktadır. OMNARIS®'in etkisi düzenli kullanıma bağlı olduğundan, diğer nazal sprejlerin aksine,

hastaların nazal inhalasyonu gerekli gördükleri takdirde değil düzenli aralıklarla kullanmaları istenmelidir.

Bir doz unutulduğunda, vakti geldiğinde diğer doz alınmalıdır ve hastalar reçetelendirilen günlük dozu aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

İlk kullanım öncesinde, OMNARIS® hafifçe çalkalanmalı ve sprey pompası 8 defa çalıştırılarak başlatılmalıdır. Arka, arkaya 4 veya daha fazla gün kullanılmadığında, hafifçe çalkalanmalı ve 1 püskürtme ile veya ince sprey oluşana kadar tekrar çalıştırılmalıdır. Aplikatörün ucunun günlük kullanım sonrasında temiz bir mendil ile silinmesi önerilmektedir. Aynı zamanda, ılık su kullanılarak aplikatörün haftalık olarak temizlenmesi ve ince sprey oluşana kadar ya da bir püskürtme ile tekrar çalıştırılması önerilmektedir.

Uygulama sırasında kullanıcıların kafalarını hafifçe öne eğmeleri ve şişeyi dik konumda tutarak pompaya sıkıca ve hızlıca basmaları ve püskürtme esnasında burundan nefes çekmeleri önerilmektedir.

OMNARIS® göze püskürtülmemelidir.

OMNARIS® doğrudan nazal septuma püskürtülmemelidir.

OMNARIS® her püskürtme ile 50 mcg siklesonid ulaşmaktadır. Her OMNARIS® şişesinde, ilk başlatmadan sonra 60 veya 120 ölçülü püskürtme bulunmaktadır. Püskürtme sonrasında püskürtme başına ulaşan siklesonid miktarı etikette belirtilen dozdan çok daha az olabileceğinden, şişe, ilk başlatmayı takip eden 60 veya 120 püskürtme sonrasında atılmalıdır. Şişenin folyo torbasından çıkartılmasının üzerinden 4 aydan fazla süre geçtiği takdirde şişe atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, karaciğer yetmezliği olan hastalardaki sistemik maruz kalma (Cmaks ve EAA), oral inhalasyon ile aktüatör sonrasında 1280 mcg siklesonid alan hastalarda 1,4 ila 2,7 kat artmaktadır. Des-siklesonidin böbreklerden atılımı minör bir eliminasyon yolu olduğundan (\leq %20) böbrek yetmezliği hastalarında çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaş ve üzerindeki çocuklarda OMNARIS®'in alerjik rinit semptomlarının tedavisindeki etkinliği, 12 yaş ve üzerindeki mevsimsel veya perennial alerjik rinitli adolesanlar ve erişkinler ile yürütülen uygun ve iyi kontrol edilen dört adet çalışmadan ve yaşları 6 ila 11 arasında değişen mevsimsel alerjik rinitli hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmadan elde edilen bulgular ile desteklenmektedir.

OMNARIS®'in 5 yaşın altındaki çocuklarda etkinliği kanıtlanmamıştır.

OMNARIS®'in yaşları 2 ila 11 arasında değişen çocuklar üzerindeki güvenliliği, 2 ila 12 hafta süreli dört adet kontrollü klinik çalışma ile değerlendirilmiştir.

Kortikosteroidler pediyatrik hastalara uygulandığında, büyüme hızında yavaşlamaya sebep olabilir.

OMNARIS® de dahil olmak üzere, intranazal kortikosteroid kullanmakta olan pediyatrik hastaların büyümesi rutin olarak izlenmelidir (stadiometri ile). Uzun süreli tedavinin olası büyüme etkileri elde edilen klinik yararlar ve kortikosteroid içermeyen güvenli ve etkin tedavi alternatifleri karşısında değerlendirilmelidir. İntranazal kortikosteroidlerin sistemik etkilerinin en aza indirilmesi için her hasta, semptomlarının etkin şekilde kontrol edildiği en düşük doza titre edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Geriyatrik popülasyon (> 65 yaş):

OMNARIS®'ten elde edilen mevcut veriler ışığında, geriyatrik hastalarda OMNARIS® için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. Bu popülasyonda belirtilen advers reaksiyonlar, daha genç hastalarda bildirilenlere tür ve insidans bakımından benzer, ancak bazı yaşlı kişilerin daha yüksek hassasiyete sahip olduğu göz ardı edilememektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

OMNARIS®, siklesonid'e veya içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz.bölüm. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epistaksis

2 - 52 hafta süren klinik çalışmalarda; epistaksis OMNARIS® kullanan hastalarda plasebo kullanan hastalara göre daha sık görülmüştür.

İmmün sistem

Intranazal kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra nadiren, ani aşırı duyarlılık reaksiyonları veya kontakt dermatit görülebilir. Siklesonid de dahil olmak üzere, diğer kortikosteroidler ile çapraz reaktivite gerçekleşebileceğinden dolayı, diğer kortikosteroid preparatlarına karşı aşırı hassasiyet reaksiyonu gösterdiği bilinen hastalar, OMNARIS®'i dikkatle kullanmalıdır.

İmmün sistemi baskılayan ilaçlar kullanan hastalar, sağlıklı bireylere kıyasla enfeksiyonlara karşı daha hassastır. Örneğin, suçiçeği ve kızamık, kortikosteroid kullanan çocuklarda veya erişkinlerde ciddi ve hatta ölümcül seyredebilir. Bu hastalıkları geçirmemiş veya tam bağışıklığı olmayan çocuklarda veya erişkinlerde maruziyetin önlenmesi için özel çaba sarfedilmelidir. Kortikosteroid alım dozu, yolu ve süresinin dissemine enfeksiyon görülme riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Altta yatan hastalığın ve/veya önceki kortikosteroid tedavisinin riske katkısı da bilinmemektedir. Suçiçeğine maruz kalındığında, varisella zoster immün globulin (VZIG) ile profilaksi endike olabilir. Kızamığa maruz kalındığında,

birleştirilmiş intramüsküler immünoglobulin (IG) ile profilaksi endike olabilir. Suçiçeği görüldüğünde, antiviral ajanlar ile tedavi düşünülebilir.

Aktif veya semptomsuz akciğer tüberkülozu olan veya tedavi edilmemiş lokal veya sistemik fungal veya bakteriyel enfeksiyon, sistemik viral veya parazitik enfeksiyon veya oküler herpes simpleksi olan hastalarda, kullanılması gerektiği takdirde, kortikosteroidlerin bu hastalıkları kötüleştirme potansiyeli olduğundan dikkatle kullanılmalıdırlar.

Enfeksiyon

İntranazal olarak uygulanan siklesonid ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, burun ve gırtlakta Candida albicans dahil lokalize enfeksiyon oluştuğu nadiren bildirilmiştir.

Bu tip bir enfeksiyon görüldüğünde, uygun lokal tedavi uygulanması ve OMNARIS® tedavisinin bırakılması gerekebilir. Bu sebeple, birkaç ay veya daha uzun süre boyunca OMNARIS® kullanan hastaların lokal enfeksiyon bulgusu veya nazal mukozadaki diğer advers etki belirtileri bakımından periyodik olarak muayene edilmesi gerekmektedir.

Lokal nazal etkiler

Kortikosteroidlerin yaraların iyileşmesini önleme etkisi olduğundan, yakın zamanda nazal septum ülser, burun ameliyatı veya burun travması geçiren hastalar iyileşme olana kadar nazal kortikosteroidleri kullanmamalıdırlar.

Pazarlama sonrasında, diğer kortikosteroidlerde olduğu gibi, siklesonidin intranazal uygulamasından sonra hastalarda nadir nazal septum perforasyonu bildirilmiştir.

Sistemik etkiler

OMNARIS®'in önerilenden fazla dozlarda alınmasından kaçınılmalıdır. Fazla dozlarda kullanıldığında, hiperkortisizm (çok nadir olmak üzere adet düzensizlikleri, akneiform lezyonları ve Cushingoid özellikleri içeren) ve adrenal süpresyon, çocuk ve genç ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom gibi sistemik kortikosteroid etkileri görülebilir. Bu tip değişiklikler görüldüğünde, OMNARIS® dozu, oral kortikosteroid tedavisinin bırakılmasına yönelik kabul edilen prosedürlere uygun olarak yavaşça bırakılmalıdır.

Siklesonid de dahil olmak üzere, diğer kortikosteroidler ile çapraz reaktivite gerçekleşebileceğinden dolayı, diğer kortikosteroid preparatlarına karşı aşırı hassasiyet reaksiyonu gösterdiği bilinen hastalar, OMNARIS®'i dikkatlice kullanmalıdır.

Glokom riski, 52 hafta boyunca intraoküler basıncın izlenmesi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, OMNARIS® ve plasebo hastaları arasında intraoküler basınç değişimi bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak, yarık lamba ile gerçekleştirilen muayeneler ile katarakt oluşumunun değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, 52 hafta boyunca adolesan ve erişkinlerle yürütülen kapsamlı oftalmolojik

değerlendirmelerin gerçekleştirildiği OMNARIS® 200 mcg ve plasebo verilen hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Görme yetisinde ani değişiklik olan intraoküler basınç yüksekliği öyküsü ve glokom ve/veya katarakt öyküsü bulunan hastaların yakın takibi gerekmektedir.

Sistemik bir kortikosteroidin topikal bir kortikosteroid ile değiştirilmesi

Sistemik bir kortikosteroidin topikal bir kortikosteroid ile değiştirilmesine adrenal yetmezlik belirtileri eşlik edebilir. Buna ek olarak, bazı hastalarda eklem ve/veya kas ağrıları, halsizlik ve depresyon gibi kortikosteroid kesilmesine ilişkin semptomlar görülebilir. Daha önce uzun süreli periyotlarda sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilmiş olan ve topikal kortikosteroidlere geçiş yapan hastalar stres yanıtı olarak akut adrenal yetmezliği bakımından dikkatlice izlenmelidir. Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmasını gerektiren astım veya başka bir klinik duruma sahip hastalarda, sistemik kortikosteroid dozlarında meydana gelen ani düşüşler semptomların ciddi şekilde alevlenmesine sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan karaciğer mikrozomları ve hepatositleri üzerinde gerçekleştirilen in vitro çalışmalar ışığında, des-siklesonidin terapötik konsantrasyonlarda CYP izoenzimleri 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4 inhibitörü olmadığı ve siklesonidin CYP1A2, 2C9, 2C19 veya 3A4 indükleyicisi olmadığı görülmüştür. Siklesonidin CYP450 izoenzimleri üzerindeki olası inhibisyon etkisi incelenmemiştir. In vitro çalışmalar des-siklesonidin plazma proteinine bağlanmasının warfarin veya salisilik asitten etkilenmediği kanıtlanmıştır; bu da, proteine bağlanma bazlı ilaç etkileşimlerinin pek mümkün olmadığını göstermektedir.

Oral olarak solunan siklesonid ve bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü olan oral eritromisin ile birlikte kullanımı ile gerçekleştirilen bir ilaç etkileşim çalışmasında, des-siklesonid veya eritromisinin farmakokinetiği üzerinde bir etki görülmemiştir. Oral olarak solunan siklesonid ve güçlü bir sitokrom P450 3A4 inhibitörü olan oral ketokonazolün birlikte kullanımı ile gerçekleştirilen başka bir ilaç etkileşim çalışmasında, siklesonid düzeyleri değişmeden kalırken, des-siklesonid maruziyeti (EAA) sabit durumda yaklaşık 3,6 kat artmıştır.

Siklesonid nazal spreyn uygulanmasını takiben, siklesonid ve des-siklesonidin serum düzeyleri ihmal edilebilir seviyede kalmıştır. Bu sebeple, klinik olarak anlamlı ilaç – ilaç etkileşimi görülme ihtimali çok düşüktür. Ancak, des-siklesonidin sistemik ilaç düzeylerinde artış olabileceğinden dolayı, çok güçlü sitokrom CYP 3A4 inhibitörleri (örn. HIV enfeksiyonlarının tedavisine yönelik proteaz inhibitörleri) ile birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Henüz gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar bu ilacı kullanırken etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Siklesonid'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Siklesonid'i gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskinin anneye sağladığı potansiyel fayda tarafından karşılanması durumunda kullanmak gerekir. Yeterli astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin siklesonid dozu kullanılmalıdır.

Gebeliği sırasında kortikosteroid kullanmış olan annelerin bebekleri hipoadrenalizm açısından dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Siklesonidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Diğer kortikosteroidlerde olduğu üzere, OMNARIS® yalnızca, anneye sağlanan yarar anneye ve/veya bebeğe yönelik olası riskten daha fazla ise emziren kadınlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Oral olarak siklesonid verilen erkek ve dişi sıçanlar üzerinden yürütülen üreme çalışmalarında fertilite bozukluğu bulgusu gözlemlenmemiştir. İnsanlarla gerçekleştirilen fertilite bozukluğu çalışmaları bulunmadığından insanlarla olan ilişkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrollü klinik çalışmalarda, OMNARIS® ile tedavi edilen hastalardaki genel advers olay insidansının, plasebo ile tedavi edilen hastalara benzer olduğu görülmüştür. Klinik

çalışmalarda OMNARIS® ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %3'ü advers olaylar sebebiyle çalışmayı bırakmıştır; bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalara benzerdir. Yüksek insidans ile rapor edilen ve OMNARIS® ile klinik çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir;

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$); Çok seyrek ($< 1/10,000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandidiyaz, rinit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, sinüzit, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Nazal kuruluk, faringolaringeal ağrı, rinore*, nazal septum bozukluğu, boğaz tahrişi

Bilinmiyor: Nazal septum perforasyonu**

* plasebodan düşük veya eşit oranlarda görülmüştür.

** Pazarlama sonrası siklesonid kullanımında bildirilmiştir ve siklesonid tedavisi ile nedensel ilişki olasılık dışı bırakılamamıştır. Olaylar spontan olarak bildirilmiş olduğundan kesin insidans verilememektedir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Araştırmalar

Başka şekilde açıklanamayan laboratuvar testlerinde anormallik, beyaz kan hücresi sayısında artma.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OMNARIS®'in akut veya kronik doz aşımı etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. Düşük sistemik biyoyararlanımından dolayı, akut doz aşımının gözlem dışında bir tedavi gerektirmesi pek olası değildir. Sağlıklı gönüllülerde 10 mg'a kadar siklesonid içeren tek bir oral doz iyi tolare edilmiştir ve plasebo tedavisine kıyasla serum kortizol düzeyleri hemen hemen hiç değişmemiştir. Herhangi bir korkitosteroid ile kronik doz aşımı hiperkortisizm belirtilerine veya semptomlarına yol açabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup

Dekonjestanlar ve nazal yoldan kullanılan diğer topikal ilaçlar, glukokortikoidler.

ATC Sınıfı: R01AD13

Etki mekanizması

Siklesonid, düşük glukokortikoid reseptör afinitesine sahip, farmakolojik olarak inaktif olan bir ön ilaçtır. İntranazal uygulamayı takiben, siklesonid, nazal mukozada enzimatik olarak esterazlar vasıtasıyla farmakolojik olarak aktif metaboliti 21 des-metilpropionil-siklesonide (des-CIC, M1) dönüştürülmektedir. M1, ana bileşikten yaklaşık 120 kat ve deksametazondan 12 kat yüksek glukokortikoid reseptör afinitesi barındıran, güçlü bir anti-enflamatuvar aktiviteye sahiptir.

Alerjik rinitteki primer kortikosteroid etki mekanizmasının anti-enflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin, alerjik enflamasyonda rol oynayan çeşitli hücre tipleri (örn. mast hücreler, eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler) ve aracı ürünler (örn. histamin, eikozanoidler, lökotrienler ve sitokinler) üzerinde geniş bir yelpazede etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Siklesonid ve M1'in anti-enflamatuvar özellikleri, aralarında alerjik rinitin kobay modelinin ve primer insan nazal epitelyal hücreler, bronşial epitelyal ve düz kas hücreleri kullanılarak yürütülen çalışmaların da bulunduğu çeşitli in vitro ve in vivo incelemelerde kanıtlanmıştır.

Farmakodinamik etkileri

Siklesonid, sistemik olarak minimal aktiviteye sahip dozlarda, lokal anti-enflamatuvar özelliklere sahip özel bir hipotonik süspansiyon olarak dağıtılan topikal bir glukokortikosteroiddir. Siklesonid nazal spreyin HPA (hipotalamik – hipofiz – adrenal) eksenindeki etkileri, bir yıla kadar süren çeşitli Faz III klinik çalışmalarda incelenmiş ve intranazal olarak uygulanan siklesonidin serum ve idrardaki kortizol düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Bu farmakodinamik bulgu, İntranazal uygulama sonrasında siklesonidin ihmal edilebilir sistemik biyoyararlanıma sahip olması ile tutarlıdır.

Klinik etkinlik

Mevsimsel Alerjik Rinit ve Perennial Alerjik Rinit

12 Yaş ve Üzeri Adolesan ve Erişkin Hastalar

OMNARIS®'in etkinliği ve güvenliliği, alerjik rinitli erişkinlerde ve adolesanlarda, süreleri 2 hafta ila 1 yıl arasında değişen 4 adet randomize, çift-kör, paralel gruplu, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların üçü 2-6 hafta arasında sürmüştür ve temel olarak etkinliğin değerlendirilmesi için tasarlanmıştır. Bu çalışmalardan biri, 1 yıl süre ile gerçekleştirilmiştir ve temel olarak güvenliliğin değerlendirilmesi için tasarlanmıştır. İki ila altı hafta arasında süren üç çalışmaya yaşları 12 ila 17 arasında değişen,

79'u adolesan olan toplam 1524 hasta (495 erkek ve 1029 kadın) katılmıştır. 1524 hastanın 546'sı günde bir defa 200 mcg OMNARIS® almıştır. Çalışmalara katılan hastaların yaşları 12 ila 86 arasında değişmiştir. Hastalar mevsimsel veya perennial alerjik rinit öyküsüne, ilgili alerjenlerden en az birine karşı pozitif cilt testi sonucuna ve çalışma başlangıcında aktif alerjik rinit semptomlarına sahipti. Bu çalışmalardaki etkinlik değerlendirmesi, hastaların dört nazal semptomu (burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırma ve burun tıkanıklığı) 0-3 arasındaki kategorisel şiddet skalasında (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) yansıtıcı veya anlık skor olarak, kaydetmesine dayanmaktadır. Yansıtıcı skorlama, hastanın semptomun 12 saat içerisindeki şiddetini kaydetmesini gerektirmektedir. Anlık skorlama, hastanın semptomun kayıt anındaki şiddetini kaydetmesini gerektirmektedir. Bu çalışmaların sonunda, günde bir defa 200 mcg OMNARIS® ile tedavi edilen hastaların toplam nazal semptom skorlarında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olan daha büyük azalmalar görülmüştür. İkincil etkinlik ölçütleri de genelde destekleyici olmuştur.

OMNARIS®'in etkinliğinin mevsimsel alerjik rinitli hastalarda değerlendirildiği 2 haftalık doz aralığı belirleme çalışmasında, primer etkinlik sonlanma noktası, 2 haftalık tedavi periyodu boyunca, sabah ve akşam yansıtıcı toplam nazal semptom skoru toplamında başlangıca kıyasla oluşan değişikliğin plasebo ile farkıydı. Bu çalışmada, günde bir defa 200 mcg olarak verilen OMNARIS®'in plasebodan istatistiksel düzeyde anlamlı farka sahip olduğu görülmüştür.

Mevsimsel alerjik rinitli hastalarda gerçekleştirilen 4 haftalık tek doz düzeyi çalışmasında ve perennial alerjik rinitli hastalarda gerçekleştirilen 6 haftalık tek doz düzeyi çalışmasında, primer etkinlik sonlanma noktası, sırasıyla ilk 2 haftalık tedavi ve 6 haftalık tedavi boyunca, sabah ve akşam yansıtıcı toplam nazal semptom skoru ortalamasında başlangıca kıyasla oluşan değişikliğin plasebo ile farkıydı. Bu çalışmalarda, günde bir defa 200 mcg mcg olarak verilen OMNARIS®'in plasebodan istatistiksel düzeyde anlamlı farka sahip olduğu görülmüştür. Sabah doz öncesi anlık toplam nazal semptom skorundaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, etkinin 24 saatlik dozlam aralığının tamamında korunduğunu göstermektedir.

Bu çalışmalardaki primer etkinlik sonlanma noktaları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Mevsimsel ve perennial alerjik rinit çalışmalarındaki yansıtıcı ve anlık toplam nazal semptom skorlarında (TNSS) görülen ortalama değişiklikler

Çalışma	Tedavi	N	Çalışma Süresi	Başlangıç a Göre Değişim*	Plasebodan Farkı			
					Ortalama	%95 Güven Ar.	p-değeri	
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Yansıtıcı TNSS								
TBN-	Siklesonid	200	144	2 hafta	-5.73	-1.35	(-2.43, -0.28)	0.014

CL-002	mcg						
	Plasebo	148	2 hafta	-4.38			
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Yansıtıcı TNSS							
M1-401	Siklesonid 200 mcg	162	4 hafta	-2.40	-0.90	(-1.36, -0.45)	<0.001
	Plasebo	162	4 hafta	-1.50			
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Anlık TNSS							
M1-401	Siklesonid 200 mcg	162	4 hafta	-1.87	-0.84	(-1.30, -0.39)	<0.001
	Plasebo	162	4 hafta	-1.03			
Perennial Alerjik Rinit Çalışması – Yansıtıcı TNSS							
M1-402	Siklesonid 200 mcg	232	6 hafta	-2.51	-0.62	(-0.97, -0.28)	<0.001
	Plasebo	229	6 hafta	-1.89			
Perennial Alerjik Rinit Çalışması – Anlık TNSS							
M1-402	Siklesonid 200 mcg	232	6 hafta	-1.99	-0.53	(-0.90, -0.17)	0.004
	Plasebo	229	6 hafta	-1.46			

* **Başlangıç:** Yansıtıcı TNSS’de sabah ve akşam skorunun ortalaması; anlık TNSS’de sabah ve akşam skorunun ortalaması; Maksimum skor = 12.

OMNARIS®’in uzun süreli etkinliği 52 haftalık güvenlilik çalışmasında kanıtlanmıştır. Çalışmanın tamamı boyunca (2 – 365 gün), başlangıca göre toplam nazal semptom skorundaki ortalama düşüş (24 saati yansıtan), taşiflaksi bulgusuna rastlanmadan, tedavi grubunda plasebo grubuna kıyasla daha fazlaydı ($p<0,001$).

Etki başlangıcı, tek doz siklesonid 200 mcg nazal sprey alan mevsimsel alerjik rinit hastalarında üç çevresel etkilenme birimi (EEU) çalışmalarında değerlendirilmiştir. Bu üç çalışmaya ait sonuçlar siklesonid nazal spreyin mevsimsel alerjik rinitteki etki başlangıcına dair yetersiz kanıtlar sağlamıştır.

Etki başlangıcı aynı zamanda, ilk dozdan sonra anlık semptom skoru sıkça kaydedilerek, 4 haftalık mevsimsel alerjik rinit ve 6 haftalık perennial alerjik rinit çalışmalarında da değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, etki başlangıcı 24 ila 48 saat içerisinde görülmüş ve mevsimsel alerjik rinit için 1 ila 2 hafta boyunca, perennial alerjik rinit için ise 5 hafta boyunca semptomatik düzelme sağlanmıştır.

Yaşları 6 ila 11 Arasında Değişen Pedyatrik Hastalar

OMNARIS® etkinliği, yaşları 6 ila 11 arasında değişen, mevsimsel alerjik rinitli 618 çocuk üzerinde gerçekleştirilen randomize, çift kör, paralel gruplu, çok merkezli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Hastalar üzerinde gerçekleştirilen 2 haftalık çalışmada günde bir defa uygulanan siklesonid 200 mcg ve 100 mcg nazal spreyin etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer etkinlik sonlanma noktası, 2 haftalık tedavi boyunca ortalaması

alınan, sabah ve akşam yansıtıcı toplam nazal semptom skoru ortalamasındaki başlangıca göre değişimin plasebodan farkıydı. Bu çalışmada günde bir defa uygulanan 200 mcg'lık siklesonid plasebodan istatistiksel olarak anlamlı farka sahipken, günde bir defa uygulanan 100 mcg'lık dozun istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olmadığı görülmüştür. Mevsimsel alerjik rinit çalışmalarına yönelik etkinlik sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. Yaşları 6 ila 11 arasında değişen mevsimsel ve perennial alerjik rinitli çocuklar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda yansıtıcı ve anlık toplam nazal semptom skorlarında (TNSS) görülen ortalama değişiklikler

Çalışma	Tedavi	N	Çalışma Süresi	Başlangıç a Göre Değişim*	Plasebodan Farkı			
					Ortalama	%95 Ar.	Güven	p-değeri
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Yansıtıcı TNSS								
M1-417	Siklesonid 200 mcg	215	2 hafta	-2.46	-0.39	(-0.76, -0.02)	0.040	
	Plasebo	204	2 hafta	-2.07				
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Anlık TNSS								
M1-417	Siklesonid 200 mcg	215	2 hafta	-2.24	-0.37	(-0.73, 0.00)	0.047	
	Plasebo	204	2 hafta	-1.87				

* **Başlangıç:** Yansıtıcı TNSS'de sabah ve akşam skorunun ortalaması; anlık TNSS'de sabah ve akşam skorunun ortalaması; Maksimum skor = 12.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Siklesonid ve des-siklesonid, düşük gastrointestinal emilim ve yüksek ilk geçiş metabolizmasından dolayı, ihmal edilebilir oral biyoyararlanıma (her ikisi de < %1) sahiptir. Siklesonidin önerilen dozlarda intranasal olarak uygulanması, siklesonidin ve aktif metabolitinin (des-siklesonid) ihmal edilebilir serum konsantrasyonlarına sahip olduğu, siklesonid ve des-siklesonid için sırasıyla 25 pg/ml ve 10 pg/ml'lik nicelik alt sınırında bulunduğu, kullanılan hassas biyoanalitik metot ile tayin edilmiştir.

Dağılım:

İV uygulamayı takiben, siklesonid ve aktif metaboliti (des-siklesonid) dağılım hacimleri sırasıyla 2,9 L/kg ve 12.1 L/kg olmuştur. İnsan plazma proteinlerine bağlanan siklesonid ve aktif metabolitin (des-siklesonid) yüzdesi her ikisi için de ortalama olarak %99'dan yüksektir. Sonraki sistemik farmakodinamik etkiler için yalnızca sistemik dolaşımda bağlı olmayan ilaç

(yaklaşık %1) mevcuttur. Aktif metabolite des-siklesonid insan transkörtine anlamlı düzeyde bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

İntranazal siklesonid, temel olarak, nazal mukozadaki esterazlar ile (özellikle karboksilesterazlar ve kolinesterazlar) biyolojik olarak aktif metaboliti des-siklesonid'e hidrolize olmaktadır. Aktif metabolit olan des-siklesonid, karaciğerde ve başta CYP 3A4 izozimi ile olmak üzere inaktif metabolitlerine metabolize olmaktadır. Siklesonidin tüm aktif metabolitleri karakterize edilmemiştir. Buna ek olarak, 24 saat boyunca in vitro olarak insan nazal epitelyal hücrelerde aktif metabolit des-siklesonid'in inaktif yağ asiti ester konjugatlarına rastlanmıştır. Bu da lipazlar ile kademeli hidroliz sebebiyle reversibl bir des-siklesonid deposu oluşturmaktadır.

Eliminasyon:

800 mcg siklosonidin intravenöz olarak uygulanmasını takiben, siklosonidin ve des-siklesonidin klirens değerlerinin yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla 152 L/saat ve 228 L/saat).

¹⁴C ile işaretlenmiş siklesonid, intravenöz olarak uygulamayı takiben % 66 oranında olmak üzere dışkı yoluyla atılmıştır. Bu durum safra yolu ile atılımının temel eliminasyon yolu olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, siklesonid, yaklaşık % 20 ve daha az oranda olmak üzere idrar yoluyla atılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite ile karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi gibi geleneksel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler siklesonid kullanımının insan için hiçbir özel tehlikesi olmadığını ortaya koymaktadır.

Üreme toksisitesi için yapılan hayvan çalışmalarında glukokortikosteroidlerin yarı damak, iskelet malformasyonları gibi etkilerine rastlanmıştır. Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen dozlarda oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Köpekler ile yapılan 12 ay süren iki çalışmada, en yüksek dozların yumurtalıklar üzerinde tedaviye bağlı etkiler (atropi) oluşturduğu gözlenmiştir. Bu etkiler, 160 mikrogramlık günlük dozun 5,27-8,34 katının sistemik maruziyeti sonucu meydana gelmiştir. Bu bulguların insanlar ile ilişkisi bilinmemektedir.

Diğer glukokortikoid türevleri ile yapılan hayvan çalışmalarında gebelik sırasında ve farmakolojik dozlardaki kullanımlarında glukokortikoidlerin intrauterin büyüme geriliği, erişkinlikte karşılaşılan kalp-damar ve/veya metabolik hastalık ile glukokortikoid reseptör yoğunluğunda değişim, nörotransmitter üretimi ve davranış bozukluğu gibi riskleri artırabildiği gösterilmiştir. Bu verilerin insanlara inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid ile ilintisi hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat
Hidroksipropil metil selüloz
Mikrokristalin selüloz
Karboksimetilselüloz sodyum
Potasyum sorbat
Saf su
Hidroklorik asit (pH'ı 4.5'a ayarlamak için)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor

6.3. Raf ömrü

24 ay (folyo torba ambalajında saklandığında)

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

OMNARIS® folyo torba içinde saklanmalı ve sadece ilk kullanımın hemen öncesinde folyo torbadan çıkarılmalıdır.

OMNARIS® folyo torbadan çıkarıldıktan 4 ay sonra atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OMNARIS®; kutuda, PE/Al/PET folyo poşet içerisinde manuel doz pompalı ve koruyucu PP manşonlu amber renkli Tip I cam şişede, 60 doz ve 120 doz olarak sunulmaktadır.

OMNARIS®, shrink film etiketli plastik koruyucu kılıf içerisindeki amber bir cam şişe içerisinde bulunmakta ve manüel bir ölçülü pompa ile nazal uygulama sağlamaktadır.

OMNARIS® ilk başlatma sonrasında 60 veya 120 ölçülü püskürtme sağlamaktadır; net dolum ağırlığı 6.25 g veya 12.5 g.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11
Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 633 78 00
Faks: 0216 633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

136/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ