

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİSBER 50 mcg burun spreyi, süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Siklesonid 50 mcg/püskürtme

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ölçülü sprey pompası ile kullanılan nazal süspansiyon.

Beyaz renkli, çalkalandığında homojen, hipotonik sulu süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİSBER burun spreyi;

Mevsimsel alerjik rinit:

Erişkinlerde mevsimsel alerjik rinit tedavisinde,

Perennial alerjik rinit:

Erişkinlerde perennial alerjik rinit tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Mevsimsel alerjik rinit:

Erişkinler:

VİSBER'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:

Erişkinler:

VİSBER'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. VİSBER'in etkisi düzenli kullanıma bağlı olduğundan, diğer nazal spreylerin 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:

VİSBER burun deliklerine püskürtülerek kullanılır.

İlk dozu uygulamadan önce, pompayı iyice çalkalayınız ve ilaç, düzgün bir şekilde püskürdüğü görülünceye kadar 10 kez püskürtünüz. Pompa 4 gün veya daha uzun süre kullanılmamışsa, pompayı ilaç, düzgün bir şekilde püskürdüğü görülünceye kadar 2 kez püskürtünüz. Her kullanımdan önce sprey pompasını çalkalayınız. Aplikatörün ucunun günlük kullanım sonrasında temiz bir mendil ile silinmesi önerilmektedir. İlk kullanımdan sonra 4 ay içerisinde ya da belirlenen sayıdaki püskürtmeden sonra sprey pompasını atabilirsiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, karaciğer yetmezliği olan hastalardaki sistemik maruziyet (C_{maks} ve AUC), 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 siklesonid'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.

Siklesonid'in 5 yaşın altındaki çocuklarda etkinliği kanıtlanmamıştır.

Siklesonid'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.

VİSBER 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):

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

4.3. Kontrendikasyonlar

VİSBER, siklesonide 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

İmmün sistem

İntranazal 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, VİSBER'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 sarf edilmelidir. 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, kortikosteridlerin bu hastalıkları kötüleştirme potansiyeli olduğundan dikkatle kullanılmalıdırlar.

Enfeksiyon

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

Bu tip bir enfeksiyon görüldüğünde, uygun lokal tedavi uygulanması ve VİSBER tedavisinin bırakılması gerekebilir. Bu sebeple, birkaç ay veya daha uzun süre boyunca VİSBER 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 kullanmamalıdır.

Sistemik etkiler

VİSBER'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, VİSBER 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, VİSBER'i dikkatlice kullanılmalıdır.

Glokom riski, 52 hafta boyunca intraoküler basıncın izlenmesi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, Siklesonid ve plasebo hastaları arasında intraoküler basınç değişimi bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak, yarı lamba ile gerçekleştirilen muayeneler ile katarakt oluşumunun değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, 52 hafta boyunca adolesan ve erişkinlerle yürütülen kapsamlı oftalmolojik değerlendirmelerin gerçekleştirildiği Siklesonid 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 varfarin 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 (AUC) sabit durumda yaklaşık 3,6 kat artmıştır.

Siklesonid nazal spreyin 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda Siklesonid ile gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrol edilen çalışmalar mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Diğer kortikosteroidlerde olduğu üzere, siklesonid yalnızca, anneye sağlanan yarar anneye, fetüse veya bebeğe yönelik olası riskten daha fazla ise gebelik sırasında kullanılmalıdır. Gebelik sırasında kortikosteroid almış olan annelerin bebekleri hipoadrenalizm bakımından dikkatlice incelenmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

900 mcg/kg/gün dozlarına kadar (50 kg'lık bir erişkinde mcg/m² vücut yüzeyi alanına



dayanılarak, erişkinlere yönelik maksimum günlük intranazal dozun yaklaşık 41 katı) oral olarak siklesonid verilen erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yürütülen üreme çalışmalarında, fertilité bozukluğu bulgusuna rastlanmamıştır.

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, Siklesonid ile tedavi edilen hastalardaki genel advers olay insidansının, plasebo ile tedavi edilen hastalara benzer olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda Siklesonid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2'si advers olaylar sebebiyle çalışmayı bırakmıştır; bu oran plasebo ile tedavi edilen hastalara benzerdir. Yüksek insidans ile rapor edilen ve Siklesonid 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).

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak ağrısı

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandidiyaz, rinit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, nazal ve oral rahatsızlık

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

* plasebodan düşük veya eşit oranlarda görülmüştür.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, dispepsi

Araştırmalar

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

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

Siklesonid’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 mcg’a kadar siklesonid içeren tek bir oral doz iyi tolere edilmiştir ve plasebo tedavisine kıyasla serum kortizol düzeyleri hemen hemen hiç değişmemiştir. Herhangi bir kortikosteroid 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, bronşiyal 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, intranazal 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

Siklesonid'in etkinliği ve güvenliliği, alerjik rinitli erişkinlerde ve adolesanlarda, süreleri 2 hafta ile 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 Siklesonid 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, hapşıрма 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 Siklesonid ile tedavi edilen hastaların toplam nazal semptom skorlarında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı olan daha büyük azalmalar görülmüştür. İkincil etkililik ölçütleri de, genelde destekleyici olmuştur.

Siklesonid'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 Siklesonid'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 olarak verilen Siklesonid'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

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

Çalışma	Tedavi	N	Çalışma Süresi	Başlangıca Göre Değişim*	Plasebodan Farkı		
					Ortalama	%95 Güven	p-değeri
Mevsimsel Alerjik Rinit Çalışması – Yansıtıcı TNSS							
TBN-CL-002	Siklesonid 200 mcg	144	2 hafta	-5.73	-1.35	(-2.43, -0.28)	0.014
	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			

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

200 mcg’lık tek Siklesonid dozunun uygulandığı iki çevresel maruziyet birimi çalışmasında etki başlangıcı değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmadan elde edilen sonuçlar, değerlendirme periyodunda tekrarlı etki başlangıcı sergilememiştir. 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 Pediyatrik Hastalar

Siklesonid 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	Başlangıca Göre Değişim*	Plasebodan Farkı		
					Ortalama	%95 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 metabolitin (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 metabolitin (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 metabolit des-siklesonid, insan transkörtine anlamlı düzeyde bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Intranazal 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-siklesonidin 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz-Karboksimetil selüloz sodyum karışımı

Disodyum edetat

Hidroksipropil metil selüloz

Potasyum sorbat

Hidroklorik asit

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Açıldıktan sonra 4 ay içinde kullanınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VİSBER; süspansiyon; 120 püskürtme için 12,5 g süspansiyon içeren opak, beyaz renkli HDPE şişe ve manuel bir ölçülü pompa ile kapak ve emniyet anahtarlı olarak ambalajlanır.



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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/413

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ