

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LASECON 160 mcg/doz çözelti içeren inhalasyon aerosolü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 uygulama (ağız kısmından çıkan doz):

Siklesonid.....160 mikrogram

Yardımcı madde(ler):

Susuz etanol.....4,74 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon aerosolü

Plastik aktivatör takılı dozaj valfli konkav tabanlı metal tüp

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Astımın tüm basamaklarında antienflamatuvar, bronkodilatör, semptom kontrolü ve oral steroid ihtiyacını azaltmak amaçlı kullanılır.

KOAH'ta tek başına kullanılması önerilmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde:

LASECON'un önerilen başlangıç dozu günde 1 kez uygulanan 160 mikrogramdır. Bununla birlikte 12 haftalık bir çalışmada, 640 mikrogram/gün dozunun (günde iki kez 320 mikrogram) şiddetli astımlarda alevlenme sıklığını azalttığı, ancak akciğer fonksiyonlarını iyileştirmediği görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1). Bazı hastalar için etkin idame dozu olarak günde 1 kez 80 mikrogram da tercih edilebilir.

6-11 yaş pediyatrik hastalarda:

Hastanın kliniğine göre günde bir kez 80-160 mcg olarak kullanılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde bir kez sabah veya akşam kullanılır. Hastaların LASECON'u günün hangi saatinde (akşam ya da sabah) kullanacakları konusundaki son karar hekim tarafından belirlenmelidir.

Hastalık semptomları LASECON ile tedaviye başladıktan sonraki ilk 24 saat içinde düzelmeye başlar. Astım kontrol altına alındıktan sonra LASECON'un dozu hastanın bireysel durumuna göre şekillendirilir ve hastalığın iyi bir şekilde kontrol edilebileceği minimum idame dozu tercih edilir.

Astım yakınmaları şiddetli olan hastalarda akut atak riski mevcut olup bu hastaların akciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere muayenelerini düzenli şekilde sürdürmeleri gerekir. Astım semptomlarını gidermeye yönelik kısa etkili bronkodilatör kullanımının artışı hastalığın kontrolünde bozulma olduğuna işaret eder. Kısa etkili bronkodilatör kullanımının hastaya sağladığı rahatlama azalmış ise ya da eskisinden daha fazla sayıda inhalasyona ihtiyacı söz konusu olmaya başladıysa hekime başvurulması zorunludur.

Bu durumda hastanın antienflamatuvar tedavinin artırılması yönündeki ihtiyacı göz önünde bulundurularak tekrar değerlendirilmesi gerekir (örn. LASECON dozunun artırılması ya da oral kortikosteroid tedavisine geçilmesi). Ciddi astım alevlenmeleri olağan şekilde tedavi edilmelidir.

Uygulama şekli:

LASECON yalnızca inhalasyon yoluyla kullanılır.

İnhaler cihazını aktive ederken eş zamanlı olarak nefes alma işlevini ayarlamada zorlanan hastaların ihtiyaçları da göz ardı edilmemelidir; bu gibi durumlarda LASECON uygun bir hava odacığı (spacer) yardımı ile kullanılabilir.

Kullanım için öneriler:

İnhaler uygulamasını doğru bir şekilde yapabilmesi için hastanın bu konuda bilgilendirilmeye ihtiyacı vardır.

Eğer LASECON kutusundan ilk kez çıkartılıp kullanılacaksa ya da 1 haftadan daha uzun bir süredir hiç kullanılmamışsa, ağız içine uygulama yapmadan önce havaya doğru 3 kez püskürtülmelidir. Solüsyon yapıda bir aerosol olduğundan kullanım öncesinde çalkalanması gerekmez.

İnhalasyon sırasında hastanın tercihen oturması ya da ayakta durması gerekir; inhaler dik olarak tutulmalı ve başparmak ile ağızlık kısmının altından kavranmalıdır.

Hastaya cihazın ağızlık kısmının kapağının yerinden çıkartılması, ardından cihazın ağızlık kısmının kendi ağzına uygun şekilde konumlandırılması ve dudaklar tarafından kavrandıktan sonra yavaşça ve derin bir şekilde soluk alması öğretilir. Ağız yolundan gerçekleşen soluk alma esnasında işaret parmağı ile inhaler cihazının tepesinden 1 kez basılır. Bu işlemin ardından hasta inhaler cihazını ağızdan çıkartır ancak almış olduğu soluğu yaklaşık 10 saniye boyunca dışarı vermeden beklemesi gerekir. Akciğerlerdeki havanın tekrar inhaler cihazına doğru üflenmesi gerekmez. Hasta nefesini yavaşça dışarıya vererek cihazın ağızlık kısmının kapağını kapatır.

Cihazın ağızlık kısmının temizliği kuru bir bez ile silmek suretiyle haftada 1 kez yapılmalıdır. Inhaler yıkanmamalı ve su ile temas ettirilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Ancak, ağır karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinde ilaç dozuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Siklesonidin 6 yaş altındaki çocukların tedavisinde kullanımına ilişkin veriler yeterli olmadığından bu yaş grubuna önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

LASECON, siklesonide ve içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, LASECON da, aktif veya semptomsuz akciğer tüberkülozu olan ya da fungal, virütik veya bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalarda yalnızca bu hastalar yeterli şekilde tedavi ediliyorsa dikkatli şekilde kullanılabilir.

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, LASECON da, status astmatikus ve diğer yoğun bakım gerektiren acil durumların tedavisinde endike değildir.

Diğer tüm inhale kortikosteroidler gibi, LASECON da, inhale kısa etkili bir bronkodilatörün gerekli olduğu akut astım semptomlarının giderilmesi amacıyla kullanılamaz. Hastalara bu gibi acil durumlara uygun ilaçları hazır bulundurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

İnhale kortikosteroidlerin özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımlarında sistemik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Ancak, oral yoldan kullanılan kortikosteroidlere kıyasla bu gibi durumların meydana gelme ihtimali çok daha azdır. Olası sistemik etkilerin arasında, Cushing sendromu, Cushingoid özellikler, adrenal baskılanma, çocuklarda ve adolesanlarda büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt ve glokom ve daha nadiren psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya saldırganlık (özellikle çocuklarda) dahil olmak üzere bir dizi psikolojik veya davranışsal etkiler gibi durumlar yer almaktadır. Bu yüzden inhale kortikosteroid dozunun astım kontrolünü sağlayabilen en düşük etkin dozuna ayarlanmış olması önem taşımaktadır.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozukluğu bildirilebilir. Hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, katarakt, glokom veya

sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıkları içerebilen olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna sevk edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

İnhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavi olan çocukların ve adolesan hastaların boylarının düzenli olarak ölçülmesi önerilir. Eğer büyüme yavaşsa, inhale kortikosteroid dozunun astımı kontrol altına alabilecek etkili en düşük doza azaltılması amacıyla tedavi tekrar düzenlenmelidir. Ayrıca hastanın bir çocuk göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda mevcut veri yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyetin artması beklenmektedir ve bu nedenle bu hastalar olası sistemik etkiler açısından izlenmelidir.

Adrenal (böbrek üstü bezi) yetmezlik

İnhale edilen siklesonidin faydası oral steroidlere olan ihtiyacı en aza indirmesidir. Ancak, oral steroid tedavisinden inhale steroid tedavisine geçen hastalar, inhale siklesonid tedavisine geçtikten sonra önemli bir süre boyunca bozulmuş adrenal rezerv riski altında kalırlar. İlgili semptomların olasılığı bir süre devam edebilir. Herhangi bir girişim öncesinde bu hastaların böbrek üstü bezi yetersizliği açısından uzman gözetimine alınması gerekebilir. Böbrek üstü bezindeki bozulmanın kalıntıları olabileceği göz önüne alınarak tıbbi ya da cerrahi aciller veya stres oluşturan planlı girişimler söz konusu olduğunda bu hastalara uygun kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Oral kortikosteroid kullanan hastalarda inhale siklesonid tedavisine geçilmesi hakkında:

Oral steroid bağımlı hastalarda siklesonid tedavisine geçilmesi ve bu hastaların daha sonraki tedavileri özel bakım gerektirir; çünkü uzun süren sistemik kortikosteroid kullanımı nedeniyle böbrek üstü bezi fonksiyonlarındaki bozukluğun iyileşmesi uzun zaman alabilir.

Uzun süredir ya da yüksek dozda sistemik steroid kullanmış olan hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları baskılanmış olabilir. Bu hastaların böbrek üstü bezi fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilerek kullandıkları sistemik steroidin dozu dikkatle azaltılmalıdır.

Sistemik steroidin kademeli bir şekilde bırakılması amacıyla mevcut doz her hafta 1 mg prednizolon veya diğer türevlerin buna eşdeğer olacak miktarı şeklinde hesaplanarak azaltma süreci başlatılır. Prednizolon idame dozunun günlük 10 mg'ı aştığı olgularda daha büyük dilimlerde haftalık azalışlar da uygun olabilir.

Bazı hastalar bu kademeli bırakma aşamalarında solunum fonksiyonları değişmediği ve hatta düzeldiği halde kendilerini bir şekilde kötü hissetmektedir. Bu gibi hastaları eğer böbrek üstü

bezi yetmezliğine ait objektif bulguları yoksa, inhale siklesonid kullanmaya ve sistemik steroid tedavisini bırakmaya azimle devam etmeleri konusunda cesaretlendirmek gerekir.

Böbrek üstü fonksiyonları hâlâ düzelmemiş olan oral steroid tedaviden inhale siklesonid tedavisine geçilmiş hastaların stres dönemlerinde (örn. astım ataklarının sıklaşması, torakal enfeksiyonlar, araya giren ciddi hastalık, cerrahi girişim, travma, vb.) ilave sistemik steroid kullanmalarının gerekli olduğunu belgeleyen uyarı/bilgi kartlarını taşımaları gerekir.

Sistemik steroid tedavisinin yerine inhale tedavinin başlatılması bazen alerjik rinit ya da egzama gibi daha önce sistemik ilaç ile kontrol edilmiş bulunan alerjileri açığa çıkarabilir.

İnhale kortikosteroid uygulamasının hemen ardından artan hırıltılı solunum gibi paradoksal bronkospazm ve bronkospazmın diğer semptomları genellikle hızlı iyileşme sağlayan inhale kısa etkili bronkodilatör ile tedavi edilmelidir. Hasta muayene edilip değerlendirilmeli ve LASECON tedavisi ancak beklenen faydanın olası riski aşması halinde sürdürülmelidir. Astım tablosunun ciddiyeti ile akut bronşiyal reaksiyonların sebep olduğu genel hassasiyet artışı arasındaki ilişki göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Hastanın inhaler tekniği, inhaler aktivasyonunun inhalasyonla senkronize olduğundan ve akciğerlere optimum iletim sağlandığından emin olmak için düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Ketokonazol veya kobisistat içeren ürünler dahil olmak üzere diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı tedavinin sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Faydası kortikosteroidlerin sistemik yan etki riskindeki artıştan daha ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5), bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

KOAH hastalarında pnömoni

Kortikosteroid içeren inhale ilaçları alan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

Kortikosteroid içeren inhale ilaçlarının pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık için kesin klinik kanıt bulunmamaktadır. Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdırlar.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara kullanma, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve şiddetli KOAH bulunmaktadır.

Bu ilaç her bir püskürtmede 4,74 mg etanol içermektedir. Bu ilacın bir dozundaki miktar 1 mL'den az bira veya şaraba eşdeğerdir.

Bu ilaçtaki az miktarda alkolün fark edilir bir etkisi olmayacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4, *in vitro* verilere göre, siklesonidin aktif metaboliti olan M1'in metabolizmasından sorumlu en önemli enzimdir. Siklesonid ve ketokonazolün güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olarak sabit durumda olduğu bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, aktif metabolit M1'e maruziyet yaklaşık 3,5 kat artarken, siklesonide maruziyet etkilenmemiştir. Bu nedenle, CYP3A4 sisteminin güçlü inhibitörlerinin (örneğin ketakonazol, itrakonazol, kobisistat içeren ürünler ve ritonavir ya da nelfinavir) eş zamanlı olarak kullanımından elde edilen faydanın kortikosteroidlerin sistemik yan etki riskindeki artıştan fazla olmadığı sürece kaçınılmalıdır; bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Henüz gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Ancak, bu sonuçların insanlara önerilen inhalasyon dozlarında oluşabilmesi mümkün görünmemektedir.

Diğer glukokortikoidler gibi, siklesonidi de gebelik sırasında ancak fetüs için olan potansiyel riskin 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

İnhale siklesonidin anne sütüne geçişi hakkında bilgi mevcut değildir. Bebeğini emziren annelere siklesonid tedavisine ancak anneye sağlayacağı faydanın bebeğe getireceği olası riski aşması durumunda başlanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yeterli klinik veriye ulaşılamamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siklesonid inhalasyonunun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilecek düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hastaların yaklaşık %5'i inhale siklesonidin günlük 40 ila 1280 mikrogram doz aralığında verildiği klinik çalışmalarda advers reaksiyonlar yaşamıştır. Vakaların çoğunda bunlar hafif olarak belirtilmiş ve inhale siklesonid ile tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Siklesonidin ve siklesonid ile tedavi edilen hastalarda bildirilen reaksiyonları içeren istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda listelenmiştir. Siklesonid ile gözlemlenen etkiler genellikle doz veya konsantrasyona bağlıdır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Pnömoni (KOAHLı hastalarda)

Yaygın olmayan: Oral mantar enfeksiyonları*

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem, hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon, agresyon, davranış değişiklikleri (çoğunlukla çocuklarda)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Merkezi seröz korioretinopati

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Palpitasyonlar**

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Paradoksikal bronkospazm*, inhalasyon sonrası öksürük*, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma*, kötü tat

Seyrek: Karın ağrısı*, dispepsi*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Egzema, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde reaksiyon ve kuruluk

(*) Plasebo ile karşılaştırıldığında benzer veya daha düşük insidans

(**) Klinik çalışmalarda, çoğunlukla bilinen kardiyak etkileri olan ilaçlarla (örn: teofilin veya salbutamol) birlikte kullanıldığı durumlarda, hangisinden kaynaklandığı belli olmayan palpasyonlar meydana gelmiştir.

Uygulamadan hemen sonra, tüm inhale ilaçlarda olan non-spesifik akut bir reaksiyon olarak, etkin madde, yardımcı madde veya ölçülü doz inhaler cihazlarda buhar soğumasından kaynaklanabilen paradoksikal bronkospazm meydana gelebilir. Ciddi durumlarda LASECON tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

İnhale kortikosteroidlere bağlı sistemik etkiler özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanım söz konusu olduğunda oluşabilmektedir. Olası sistemik etkiler arasında Cushing sendromu, cushingoid özellikler, adrenal supresyon, çocuklarda ve adolesanlarda büyümede gecikme, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom sayılabilir (bkz Bölüm 4.4).

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

Akut: Tek doz halinde 2880 mikrogram siklesonid inhale etmiş sağlıklı gönüllüler tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir.

İnhale siklesonid aşırı dozunu takiben oluşabilecek akut toksik etki potansiyeli düşüktür. Akut doz aşımı söz konusu olduğunda hastaya özgün bir tedavi uygulamak gerekli değildir.

Kronik: Siklesonidin 1280 mikrogram dozundaki uzun süreli kullanımında böbrek üstü bezinin baskılanması ile ilişkili klinik bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte, önerilen dozun aşıldığı uzun süreli kullanımlarda böbrek üstü bezinin bir miktar baskılanma ihtimali dışlanamaz. Bu durumda hastadaki böbrek üstü bezi rezervinin denetlenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: R03BA08

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar (inhalelerler)/Glukokortikoidler

Siklesonidin vücuttaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanma afinitesi düşüktür. Ağızdan inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid akciğer dokusuna ulaştıktan sonra enzim aracılığı ile esas metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonide (M1) dönüşür. Siklesonidin aktif metaboliti olan C21-des-metilpropionil-siklesonid güçlü lokal antienflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Dört klinik çalışmada siklesonidin, yetişkinlerde 640 mikrogram dozlarda maksimal etkilerin gözlemlendiği aşırı duyarlı hastalardaki adenoazin monofosfata bağlı havayolu duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise 7 gün süreyle siklesonid uygulanıp ardından inhale alerjen verilen grubun erken ve geç dönem havayolu reaksiyonlarında anlamlı azalma sağlandığı saptanmıştır. İnhalasyon siklesonid tedavisinin hastaların akciğer sekresyonlarındaki enflamatuvar hücre (total eozinofil) ve enflamatuvar mediatör artışını azalttığı da gösterilmiştir.

26 erişkin astımlı hastada yapılan kontrollü çalışmada 7 gün süreyle siklesonid tedavisinden sonraki plazma kortizol EAA (konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan) değerlerinin 24 saatlik takipleri yapılmıştır. Plasebo ile kıyaslamalı olan bu çalışmada siklesonidin 320, 640 ve 1280 mikrogram/gün gibi muhtelif dozları plazma kortizol düzeyinin 24 saatlik ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüşe sebep olmadığı gibi doza bağımlı bir etki de gözlenmemiştir.

164 adet erişkin erkek ve kadın astımlı hastanın katıldığı bir klinik çalışmada siklesonid 12 hafta süreyle 320 ya da 640 mikrogram/gün dozunda uygulanmıştır. 12. haftanın sonunda hastalara 1 ya da 250 mikrogram kosintropin uygulanmış ve plasebo kullanan gruba kıyasla plazma kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Erişkinlerde ve adolesanlarda, 12 hafta süren, çift kör ve plasebo kontrollü birçok çalışmada siklesonid ile tedavinin hastaların akciğer fonksiyonlarında sağladığı düzelme, ölçülen FEV₁ ve doruk ekspirasyon akım hızı değerleri ile gösterilmiş olup astım semptomlarının kontrolündeki gelişmenin yanı sıra hastaların inhale beta-2 agonist ihtiyacında azalma sağlanmıştır.

Daha önce günde 500-1000 mikrogram flutikazon propiyonat veya eşdeğeri verilen 680 şiddetli, astım hastası ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, 160 veya 640 mikrogram siklesonid tedavisi sırasında hastaların sırasıyla %87,3 ve %93,3'ünde alevlenme görülmemiştir. 12 haftalık çalışmanın sonuçları, ilk günden sonra, 160 mikrogram/gün ve 640 mikrogram/gün siklesonid doz uygulamaları arasında alevlenme açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark göstermiştir: 160 mikrogram/gün verilen 339 hastanın 43'ünde (%12,7) ve 640 mikrogram/gün

verilen 341 hastanın 23'ünde (%6,7) alevlenme görülmüştür. (Risk oranı: 0,526; p:0,0134). Her iki siklesonid dozu da 12 haftada benzer FEV₁ değerleriyle sonuçlanmıştır. 160 veya 640 mikrogram/gün siklesonid ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3,8 ve %5'inde tedaviye bağlı istenmeyen etki gözlenmiştir.

Hafif ila orta şiddette astımı olan 367 hastayı kapsayan 52 haftalık bir başka çalışmada, daha düşük dozla (günde 160 mcg) karşılaştırıldığında daha yüksek siklesonid dozlarının (günde 320 veya 640 mcg) astım kontrolü üzerindeki etkisinde anlamlı bir fark gösterilememiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Siklesonid; farklı dozlar, puf kuvvetleri ve sistemik maruziyet arasında doğrusal bir ilişki gösteren bir çözelti aerosolü olarak HFA-134a itici gaz ve etanol içinde sunulmaktadır.

Emilim:

Radyoizotop ile işaretlenmiş siklesonid kullanarak yapılan oral ve intravenöz uygulamalarda oral emiliminin az olduğu (%24,5) gösterilmiştir. Siklesonid ve aktif metabolitin oral biyoyararlanımları ihmal edilebilir düzeydedir (siklesonid <%0,5; metabolit <%1). γ -sintigrafi yöntemi ile yapılan bir ölçüm ile sağlıklı gönüllülerin akciğer dokusundaki birikiminin alınan dozun %52'si oranında olduğu gösterilmiştir. Bu rakama paralel olarak, siklesonidin ölçülü doz inhalasyon uygulaması sonrasında aktif metabolitin sistemik biyoyararlanımı %50'nin üzerindedir. Aktif metabolitin oral biyoyararlanımının %1'in altında olması nedeniyle inhale edilen siklesonidin ağızdan yutulan kısmının sistemik emilime herhangi bir katkısı yoktur.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülere intravenöz yoldan uygulanan siklesonidin başlangıç dağılım aşamasının hızlı olduğu saptanmıştır; bu durum, ilacın yüksek lipofilik özelliğiyle de uyumludur. Dağılım hacminin ortalama değeri 2,9 L/kg'dır. Siklesonidin total serum klirensi ilacın hepatik ekstraksiyonunun yüksek olduğuna işaret etmektedir (ortalama 2 L/sa/kg). İnsan plazma proteinlerine bağlanan siklesonid yüzdesi ortalama %99, aktif metabolit yüzdesi ise %98-99'dur; bu da dolaşımdaki siklesonidin ve aktif metabolitin plazma proteinlerine neredeyse tamamen bağlandığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Siklesonid öncelikle, akciğer dokusunda esterase enzimleri aracılığıyla hidrolize edilerek biyolojik aktif metabolite dönüştürülür. İnsan karaciğer mikrozomlarında uğradığı daha ileri metabolizma aşamaları enzimolojik olarak incelendiğinde, bu bileşiğin de daha sonra CYP3A4 tarafından katalizlenen inaktif hidroksillenmiş metabolitlere dönüştüğü saptanmıştır. Akciğerde ayrıca aktif metabolite ait reversibl lipofilik yağ asidi ester bileşiklerinin varlığı da saptanmıştır.

Eliminasyon:

Oral ve intravenöz uygulama sonrasında siklesonidin vücuttan esasen dışkı ile (%67) atıldığı ve atılımdaki esas yolun safra sistemi olduğu gösterilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Farmakokinetiği lineerdir. Önerilen tedavi dozlarında; sistemik maruziyeti dozla orantılı artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonundaki azalma kortikosteroidlerin vücuttan atılımını etkileyebilir. Sirotik hastaların da katılmış olduğu bir çalışmada aktif metabolitin sistemik maruziyetinde artış gözlenmiştir.

Böbrek yetmezliği

Aktif metabolitin böbreklerden atılmaması nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiğine göre, aktif metabolitin sistemik maruziyetinde yaş faktörünün etkisi bulunmadığı ortaya konmuştur.

Diğer:

Siklesonidin hafif düzeyde astım hastalarındaki farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde saptanmış olan değerlerden farklı değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ile karsinojenik potansiyel gibi geleneksel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler siklesonid kullanımının insan için hiçbir özel tehlikesi olmadığını ortaya çıkartmıştır.

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 (atrofi) 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 döngüsü ve davranış bozukluğu gibi riskleri artırabildiği

gösterilmiştir. Bu verilerin insanlara inhalasyon yoluyla uygulanan siklesonid ile ilişkisi hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz etanol

Hidrofloroalkan HFA 134a (Pharma Grade)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutu içerisinde 60 doz aerosol inhalasyon çözeltisi içeren ölçüm valfli alüminyum vial (tüp) kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

Her kanister (tüp ve valf) inhaler kullanımının amacına uygun bir şekilde gerekli püskürtmeyi yapması için bir toz kapağı donanımlı turuncu-kırmızı gövde ve turuncu-kırmızı kapağa sahip, plastik püskürtücü (aktivatör) içine yerleştirilmiştir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/245

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ