

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BURAZİN % 0.025 pediatrik doz ayarlı burun spreyi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 0.25 mg oksimetazolin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

10 ml çözeltide ;

Benzalkonyum klorür..... 1,5 mg
içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Burun spreyi, çözelti

Berrak, renksiz , kokusuz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

- Soğuk algınlığı, saman nezlesi veya diğer alerjik rinitlere ve rinosinüzitlere bağlı nazal konjesyonun giderilmesi,
- Paranasal sinüs hastalıklarında sekresyonun drenajına yardımcı olarak,
- Orta kulak iltihaplarında nazofarinks mukozasının dekonjesyonu için yardımcı tedavi olarak,
- Rinoskopiye kolaylaştırma için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

BURAZİN, sadece 2 yaşından büyük çocuklara verilebilir; 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

2 yaşından büyük çocuklarda:

BURAZİN ,ihtiyaca göre günde bir kez, gerekiyorsa günde 2-3 defa uygulanır.

Yinelenen kullanımdan önce birkaç günlük tedavisiz bir dönem geçmelidir.

Kronik rinitte nazal mukoza atrofsi riski nedeni ile ilaç, yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılabilir.

BURAZİN için belirlenmiş tek bir doz, günde 3 defadan daha fazla uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli

BURAZİN, intranazal uygulama içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

BURAZİN, sadece 2 yaşından büyük çocuklara verilebilir; 2 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir. 2-6 (2 yaş ve üstü-6 yaş altı aralığı) yaş grubundaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 6-12 (6 yaş ve üstü-12 yaş altı aralığı) yaş grubundaki çocuklarda doktor tarafından yarar/risk değerlendirmesi yapılması koşuluyla kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalar için BURAZİN'in içeriğinde daha yüksek konsantrasyonda etkin madde içeren formu mevcuttur.

4.3.Kontrendikasyonlar

Rinitis sikka ve etkin bileşene veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı hassasiyet durumunda kullanılmamalıdır.

BURAZİN'in içeriğinde koruyucu madde olarak benzalkonyum klorür bulunması nedeniyle, bu maddeye aşırı hassasiyeti olduğu bilinenlerde kullanılmamalıdır.

BURAZİN'in içeriğindeki etkin madde konsantrasyonu 2 yaşından büyük çocuklar için tasarlanmıştır; bu nedenle 2 yaşın altındaki çocuklar da kontrendikedir.

BURAZİN, transsfenoidal hipofizektomiden veya dura materi açıkta bırakan diğer cerrahi girişimlerden sonra kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BURAZİN, 2 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir. 2-6 (2 yaş ve üstü-6 yaş altı aralığı) yaş grubundaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 6-12 (6 yaş ve üstü-12 yaş altı aralığı) yaş grubundaki çocuklarda doktor tarafından yarar/risk değerlendirmesi yapılması koşuluyla kullanılabilir.

Aşağıdaki durumlarda bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır:

- Kardiyovasküler sistem hastalıkları,
- Monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) veya trisiklik antidepresanlar (TSA) ile birlikte eş zamanlı kullanım,
- Artmış göz içi basıncı (özellikle dar açılı glokom),
- Diabetes mellitus,
- Hipertansiyon,
- Feokromasitoma,
- Prostat hipertrofisi,
- Tiroid fonksiyon bozuklukları.

Rebound etki ve ilaca bağlı rinitten kaçınmak amacıyla arka arkaya 5 günden uzun süre ile kullanılmamalıdır. Akut alevlenmeler dışında oksimetazolin kronik rinit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Doz aşımından kaçınılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozajlar, yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılabilir.

Dekonjestan özellikteki rinolojik ajanların sürekli kullanımı etkilerini azaltabilir. Lokal olarak uygulanan rinolojik ajanların suistimali mukoza atrofisine ve rinitis medikamentoza ile birlikte reaktif hiperemiye yol açabilir.

Kronik rinitli hastalarda geçici olarak kullanımda ve müköz membranların tanı amaçlı dekonjesyonunda tıbbi yönden izleme gerekir.

BURAZİN'in içeriğinde bulunan koruyucu madde (benzalkonyum klorür), özellikle uzun süreli kullanımda nazal mukozanın şişmesine sebep olabilir. Eğer böyle bir reaksiyondan (persistan nazal konjesyon) şüpheleniyorsa, mümkünse koruyucu içermeyen, nazal yoldan uygulanan bir ürün kullanılmalıdır. Eğer nazal yoldan uygulanan ve koruyucu içermeyen bu tür ürünler mevcut değilse diğer dozaj formlarının kullanımı düşünülmelidir. BURAZİN, içeriğinde bulunan koruyucu madde benzalkonyum klorür nedeniyle tahriş edici olabilir ve deri reaksiyonlarına sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oksimetazolin mukoza yoluyla emildiği için topikal uygulamadan sonra etkileşim görülebilir. Bu etkileşimler genel olarak semptomimetiklerin etkileşimleri olup şunları içerebilmektedir: Antihipertansiflerin (adrenerjik nöron blokörleri ve beta-blokörler dahil) hipotansif etkilerinin antagonizması; oksitosin, iştahı baskılayan ilaçlar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar ile birlikte kullanıldığında hipertansiyon riskinde artış; ergotamin

ve metisergit ile birlikte verildiğinde ergotizm riskinde artış. Kardiyak glikozitlerle birlikte kullanıldıklarında ritm bozukluğu riskinde artış olur. Tiroid hormonları ile eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunması gerekir.

Oksimetazolin MAO inhibitörleri ve/veya RIMA'larla tedavi edilen hastalarda bu ilaçlarla tedavi kesildikten sonra ilk 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Hipertansif kriz riski bulunduğundan moklobemid ve rasagilin gibi ilaçlar oksimetazolin ile aynı anda alınmamalıdır.

BURAZİN gibi oksimetazolin içeren ilaçlarla ruh halini uyaran ilaçların (tranilsipromin tipi MAO-inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar) birlikte kullanımı, kendi kardiyovasküler etkinliklerine bağlı olarak kan basıncında yükselmeye yol açabilir.

BURAZİN, hipertansiyon riskinden dolayı MAOI'ni aldıktan sonra 2 haftaya kadar kullanılmamalıdır.

BURAZİN'in aşırı dozu veya yutulması ve trisiklik antidepresanlar veya MAO inhibitörlerinin birlikte veya BURAZİN uygulamasından hemen önce verilmesi, kan basıncında yükselmeye yol açabilir.

BURAZİN, betanidin, debrisoekin ve guanetidin etkilerini antagonize edebilir. Bromokriptin alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda (250'den fazla) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, oksimetazolinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal

gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.)

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Oksimetazolin hidroklorürün anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Aşırı doz, plasentaya kan akışını ve süt üretimini azaltabileceği için önerilen doz aşılmamalıdır.

Laktasyon sırasında kullanılırsa dikkat gerekir.

Üreme yeteneği /Fertilite

BURAZİN tedavisinin insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Oksimetazolin içeren soğuk algınlığı ilaçlarının uzun süre veya önerilen dozlardan daha yüksek miktarlarda kullanılmasından sonra kardiyovasküler sistem veya santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte olan sistemik etkiler göz ardı edilemez. Bu gibi durumlarda, araç veya makine kullanma yeteneği azalabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $\leq 1/10$

Yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ve $\leq 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $\leq 1/1.000$

Çok seyrek $\leq 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjiyoödem, döküntü, kaşıntı)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, uykusuzluk veya yorgunluk oluşumu, sersemlik hissi; sedasyon, anksiyete, iritabilite, huzursuzluk, halüsinasyon ve konvülsiyonlar (özellikle çocuklarda)

Bilinmiyor: Korku, titreme, etkide azalma ile birlikte tolerans gelişimi, psikotik durumlar

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Topikal nazal uygulamada taşikardi ve çarpıntı

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyonla birlikte vazokonstriksiyon, ekstremitelere giden kan

dolaşımında azalma (soğuk ekstremiteler), rebound konjesyonla birlikte vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal mukoza, ağız ve boğazda yanma veya kuruluk; özellikle hassas hastalarda aksırma oluşabilir.

Seyrek: Etki kaybolduktan sonra mukozanın şişmesi şiddetlenebilir (reaktif hiperemi)

Bilinmiyor: Dispne, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Bulantı, ağız kuruluğu, anoreksi, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Lokal deri reaksiyonları (örneğin; kontakt dermatit)

Kas –iskelet bozuklukları ve bağ dokusu hastalıkları

Bilinmiyor: Halsizlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Reaktif hiperemi, ekzantem ve görme bozuklukları

Bilinmiyor: Geçici lokal irritasyon ve kuruluk, ağrı, rebound konjesyon ve ilaçla uyarılan rinit.

İmidazolin türevlerinin daha yüksek dozajlarının yanı sıra uzun süreli ve sık kullanımı rinitis medikamentoza ile birlikte reaktif konjesyona yol açabilir. Bu etki, 5-7 günlük tedaviden sonra bile yerleşebilir ve kullanım devam ederse müköz membranlarda kalıcı hasara (rinitis sikka) sebep olabilir.

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

Doz aşımından veya kazara oral alımdan sonra şu semptomlar oluşabilir:

Midriyazis, bulantı, kusma, siyanoz, ateş, spazmlar, taşikardi, kardiyak aritmi, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest, hipertansiyon, pulmoner ödem, dispne, respiratuvar bozukluklar, psişik bozukluklar.

Bunlardan başka sersemlikle birlikte santral sinir sistemi fonksiyonlarının baskılanması, vücut sıcaklığında düşme, bradikardi, şok benzeri hipotansiyon, apne ve koma gelişmesi de mümkündür.

Doz aşımı, özellikle çocuklarda çoğu kez konvülsiyon ve koma gibi santral sinir sistemi etkilerine; bradikardi, apne ve muhtemelen hipertansiyonu takip eden hipotansiyona sebep olur.

Doz aşımından sonra terapötik önlemler:

Ağır doz aşımı durumlarında yoğun bakım tedavisi endikedir. Oksimetazolin hızla emilebileceğinden hemen tıbbi kömür (absorban), sodyum sülfat (laksatif) verimeli veya gastrik lavaj (büyük miktarlardaki doz aşımında) uygulanmalıdır.

Antidot olarak bir non-selektif alfa-blokör verilebilir. Gerekirse ateş düşürülür; antikonvülsif tedavi ve oksijen ventilasyonu uygulanır. Vazopressörler kontrendikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Topikal nazal sempatomimetik

ATC kodu: R01AA05

BURAZİN'in etkin maddesi, oksimetazolin hidroklorür, sempatomimetik ve vazokonstriktör etkiye sahiptir; bu sebeple, müköz membranlar üzerinde dekonjestan etki gösterir.

BURAZİN'in burun deliklerine uygulanması, inflamasyonlu nazal mukozanın dekonjesyonunu ve aşırı salgının durmasını sağlar; bu sayede, hasta burundan rahatlıkla yeniden nefes alabilir.

Nazal mukozanın dekonjesyonu, aynı zamanda, paranazal sinüslerin efferent kanallarını açar ve genişletir ; tuba auditivayı (kulak kanalını) belirginleştirir. Bu durum, salgının boşalmasını kolaylaştırır ve bakteriyel saldırıya karşı direnç sağlar.

Oksimetazolin içeren çözeltilerin antiviral etkileri kültürü yapılmış ve viral yolla enfekte edilmiş hücrelerle (terapötik yaklaşım) gerçekleştirilen çalışmalar yoluyla gösterilmiştir.

Söz konusu nedensel etki mekanizması zpE inhibisyon testinin yanı sıra rezidüel enfektivite tayini (virüs titrasyonu), plak redüksiyon testi yardımıyla soğuk algınlığına yol açan virüslerin etkinlik inhibisyonu yoluyla gösterilmiştir.

Oksimetazolinin anti-inflamatuvar ve antioksidatif etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Oksimetazolin, *eks vivo* ortamda uyarılan alveolar makrofajlarda arasıdonik asitten lipid mediyatörlerinin üretimini anlamlı derecede etkiler. Özellikle 5-lipoksijenaz enziminin etkinliğinin oksimetazolin tarafından uyarılan inhibisyonuna bağlı olarak anti-inflamatuvar

messenger (haberci) maddelerin (PGE₂,15-HETE) sentezi artarken paralel olarak proinflamatuvar sinyal moleküllerinin (LTB₄) oluşumu baskılanır. Oksimetazolin, aynı zamanda, uzun süreli olarak kültürü yapılmış alveolar makrofajlarda nitrik oksit sentezinin indüklenebilen formunu (iNOS) inhibe eder.

Oksimetazolin, primer alveolar makrofajlarda ultraince karbon partikülleri tarafından tetiklenen oksidatif stresi anlamlı derecede inhibe eder. Oksimetazolin, ayrıca, demir/askorbik asit sisteminde mikrozomların lipid peroksidasyonunu baskılar (antioksidatif etki).

Oksimetazolinin immünomodülatuvar etkileri insanların periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH) gösterilmiştir. Oksimetazolin, burada inflamasyonu artıran sitokinlerin (IL1 β , IL6, TNF $^{\infty}$) oluşumunu anlamlı derecede azaltır. Ayrıca, oksimetazolin dendritik hücrelerin immünostimulan özelliklerini inhibe eder.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Sağlıklı bireylerde radyoaktif olarak işaretlenmiş oksimetazolin ile yapılan araştırmalar, intranazal yolla uygulanan rinolojik ajanın sistemik etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde çift-kör nitelikteki oral uygulama çalışmaları, ilk non-spesifik EKG değişikliklerinin sadece 1.8 mg oksimetazolin verilmesinden sonra oluştuğunu göstermiştir. Bu miktar, %0.05'lik çözeltinin 3.6 ml'sine eşittir. Bu miktarda alınan etkin madde kan basıncını ve nabız hızını etkilemez.

Emilim: Oksimetazolinin etkisi birkaç dakika içinde ortaya çıkar ve bu etki 12 saate kadar devam eder.

Dağılım: İnsanlarda oksimetazolinin dağılımı hakkında bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon: İnsanlarda intranazal uygulama sonrası terminal eliminasyon yarı ömrü, 35 saattir.

Eliminasyon: %2.1'i böbrek ve yaklaşık %1.1'i feçes yoluyla atılır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik veriler

Akut toksisite:

Sıçanlarda oksimetazolin hidroklorürün LD₅₀ değerlerinin i.v. uygulamada 0.9 mg/kg, oral uygulamada 1.3 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Farelerde LD₅₀ değerlerinin i.v. uygulama için 9.2 mg/kg, oral uygulama için 26 mg/kg olduğu gösterilmiştir. Akut intoksikasyon semptomları piloereksiyon, ekzoftalmi, midriyazis ve burun kanamalarını içermiştir. Daha

yüksek dozlarda solgunluk, hafif siyanoz ve motilitede azalma gözlenmiştir. Son aşamalarda asfiksik konvülziyonlar oluşmuştur.

Subakut toksisite :

% 0.05'lik çözeltinin 0.6 ml'sinin (0.3 mg oksimetazolin hidroklorür) her iki burun deliğine 13 hafta süresince günde 3 defa damlatılması köpekler tarafından iyi tolere edilmiştir. Sistemik veya nazal mukozayı etkileyen toksik etki gözlenmemiştir. EKG'de ya da gözde anlamlı hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Araştırılan dozlar, insanlar için önerilen dozun 60 katına kadar olan dozlara karşılık gelmekte idi.

Kronik toksisite:

Köpeklere 1 yıl boyunca günde iki defa %0.05'lik oksimetazolin hidroklorür çözeltisinin 0.06 ml ve 0.24 ml'lik nazal dozları verildi. Hiçbir toksik etki gelişmedi. Kullanılan dozlar, insanlar için önerilen dozun üç katına kadar olan dozlara karşılık gelmekte idi.

Üreme toksisitesi:

Sıçanlarda üreme: Oksimetazolinin koitustan sonra 6. ve 15. günlerde 0.08 mg/kg ve 0.24 mg/kg'lık dozlarda subkutan yolla uygulaması yavrularda herhangi bir somatik anormalliğe yol açmamıştır. Rezorpsiyon sayısında hafif bir farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Araştırılan dozlar, insanlar için önerilen dozun sırasıyla 25 ve 75 katıydı.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyel:

Mutajenik potansiyel, bakteriyel revers gen mutasyon ölçümü (Ames testi) kullanılarak yapılan bir çalışmada tayin edildi. Ames testi mutajenik potansiyel ile ilgili bir belirtiyi oluşturmadı. Karsinojenik potansiyel hakkında uzun süreli çalışmalar mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Benzalkonyum klorür (%50)
- Disodyum EDTA
- Sodyum hidroksit
- Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
- Disodyum hidrojen fosfat 12-hidrat
- Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Sprey pompa aparatlı, 10 ml HDPE beyaz renkli, 1 adet şişe

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kurtsan İlaçları A.Ş.

İstoç Otomarket A-2 Blok

Burak Plaza 7 Bağcılar 34218 İstanbul

Telefon :0212 481 30 50

Fax:0212 481 59 14-15

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ