

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRGAN 1,5 mg/g oftalmik jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 g oftalmik jelde;

Etkin madde:

Gansiklovir 1,5 mg

Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür 75 µg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oftalmik jel

Renksiz opak jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİRGAN akut herpetik keratit tedavisinde (dendritik ve coğrafi ülser) kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanım:

Tam kornea reepitelizasyonuna kadar günde 5 kez 1 damla, daha sonra 7 gün süreyle günde 3 kez 1 damla olarak uygulanır. Tedavi süresi genellikle 21 gündür.

Spesifik çalışma yapılmadığından, bu ilacın 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

VİRGAN göze uygulanır.

Enfekte olmuş gözün alt konjonktival kesesine, yukarı bakarak ve alt göz kapağını aşağıya çekerek damlatma yoluyla uygulanır.

Kutuda burgulu kapağın üst taraftan takıldığı, çıkartılabilir bir destek bulunmaktadır. Damlaların düzgün oluşumunun sağlanması için tüp, iki uygulama arasında, kutunun içindeki bu desteğe baş tarafı aşağıya gelecek şekilde takılarak dik olarak muhafaza edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Sistemik etkisi olmadığından herhangi bir önlem gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili yapılmış spesifik çalışmalar olmadığından, VİRGAN'ın bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

VİRGAN gansiklovire, asiklovire ya da içerdiği diğer yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oftalmik jel yutulmamalıdır.

Oküler damlatma işleminin ardından sistemik etki görülmesi oldukça düşük bir ihtimal olmasına rağmen, aşağıda yer alan özel kullanım uyarıları ve önlemlerine dikkat edilmelidir. Klinik öncesi testlerde, sistemik olarak verilen gansiklovir aspermatogenezis, mutajenisite, teratojenisite, karsinojenisite ve dişi fertilitésinin süpresyonuna yol açmıştır. Hayvan çalışmalarında bu etkiler, VİRGAN Göz Jelinin terapötik kullanımının ardından insanlarda görülen konsantrasyonların oldukça üzerinde plazma konsantrasyonlarında gözlemlenmiştir (ayrıca bkz. 5.3). Bununla birlikte, gansiklovir insanlarda potansiyel bir karsinojen ve teratojen olarak değerlendirilmelidir.

Benzalkonyum klorür gözde iritasyona sebep olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Benzalkonyum klorür'ün yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Alerjik bir reaksiyon durumunda tedavi sürdürülmemelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir ilave lokal oküler tedavi durumunda, iki ilaç arasında en az 5 dakikalık bir uygulama aralığı olmalıdır. VİRGAN Göz Jeli, uygulanan son ilaç olmalıdır.

Oftalmik kullanımının ardından genel dolaşıma geçen gansiklovir miktarı düşük olmasına rağmen, ilaç etkileşimi riski göz ardı edilemez.

Sistemik olarak uygulanan gansiklovir ile etkileşim gözlemlenmiştir:

Gansiklovirin plazma proteinlerine bağlanma oranı yalnızca yaklaşık %1-2 olup, bağlanma bölgesinden uzaklaştırmayı içeren ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Kemik iliği, spermatogeni ve germinal cilt katmanları ve gastrointestinal mukoza gibi hızlı şekilde bölünebilen hücre popülasyonunun replikasyonunu inhibe eden ilaçlar, gansiklovir tedavisinden önce

ve sonra eş zamanlı olarak kullanıldığında kombine ilave toksik etkiler oluşturabilir. Dapson, pentamidin, flusitozin, vinkristin, vinblastin, adriamisin, amfoterisin B, trimetoprim/sülfamoksazol kombinasyonları ya da diğer nükleozid analogları gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanımda ilave toksisite görülmesi olasılığından ötürü, gansiklovir tedavisi ile kombinasyon uygulaması yalnızca potansiyel yararların risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Zidovudin ve gansiklovir nötropeniye neden olabileceğinden, bu iki ilacın gansiklovir ile indüksiyon tedavisi sırasında eş zamanlı olarak uygulanmaması önerilmektedir. İdame gansiklovir tedavisi + önerilen dozda zidovudin, bugüne kadar incelenen çoğu hastada şiddetli nötropeniye neden olmuştur.

Eş zamanlı olarak gansiklovir ve imipenem-silastin uygulanan hastalarda jeneralize nöbetler bildirilmiştir.

Probenesid ve renal tübüler sekresyonu ya da rezorbsiyonu inhibe eden diğer ilaçlar, gansiklovirin renal klirensini düşürebilir ve gansiklovirin plazma yarı ömrünü arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda gözlenen genotoksisite olgularından dolayı, çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Erkek hastalara, tedavi sırasında ve tedavi sonlandıktan sonra 3 ay boyunca, lokal doğum kontrol önlemi almaları (prezervatif kullanımı gibi) önerilmektedir.

Gebelik dönemi

VIRGAN'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Sistemik gansiklovir ile hayvan çalışmalarında teratojenisite gözlemlenmiştir. VIRGAN göz jelinin insan gebeliği ve laktasyonundaki güvenliliğine ilişkin herhangi bir deneyim mevcut değildir. Dolayısıyla, kullanımları için güçlü nedenler bulunmadıkça, gebelik ve laktasyon sırasında uygulanması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Gansiklovirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Gansiklovirin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Ancak pek çok ilaç anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle

alternatif bir tedavi bulunamaması dışında VİRGAN'ın emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan denemelerinde Gansiklovir'in spermatogenez inhibiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tüm diğer göz preparatlarında olduğu gibi, VİRGAN'ın göze damlatılması geçici görme bulanıklıklarına neden olabilir. Bu durumda hastaya, görme netleşinceye kadar araç ya da makine kullanmaması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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).

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Damlatma sonrası görülen geçici oküler rahatsızlıklar (kaşıntı, yanma, batma)

Yaygın : Yüzeysel punktat keratit.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pratikte, 500-1000 mg'lık günlük i.v. yetişkin dozuna kıyasla 5 g'lık bir tüp, 7,5 mg gansiklovir içerdiğinden, kazara oral yoldan alınmasından kaynaklanan herhangi bir advers olay riski bulunmamaktadır.

Çok düşük bir ihtimal de olsa doz aşımı vakalarında, ilaç plazma düzeylerinin azaltılmasında diyaliz ve hidrasyon yararlı olabilir.

Oldukça yüksek tekli intravenöz gansiklovir dozlarının (500mg/kg) uygulandığı hayvanlarda görülen toksik manifestasyonlar, emezis, hipersalivasyon, anoreksi, kanlı ishal, inaktivite, sitopeni, anormal karaciğer fonksiyonu testleri ve BUN, testiküler atrofi ve ölüm vakalarını içermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinfektif ilaçlar, antiviral ilaçlar

ATC kodu: S01AD09

Gansiklovir, 9-(1,3-dihidroksi-2-propoksimetil)guanin ya da DHPG, *in vivo* ve *in vitro* koşullarda, herpes simpleks tip 1 ve 2 (HSV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), herpes

zoster (HZV) gibi herpes grubu virüsleri de içeren virüslerin replikasyonunu inhibe eden geniş spektrumlu bir virüstatik ajandır.

Etki mekanizması

Herpes simpleks virüsünün oküler klinik izolatlarındaki gansiklovirin in vitro ortalama etkin dozu (ED50), ortalama 0,23 µg/ml'dir (0,06 – 0,50).

Gansiklovir, çeşitli adenovirüs serotiplerinin replikasyonunu in vitro olarak inhibe etmektedir.

ED50, oftalmolojide en sık görülenler olan Ad8 ve Ad 19 için 1,8 - 4,0 µg/ml'dir.

Herpetik virüsler, gansikloviri trifosfat türevine fosforilize eden konak hücrelerde bir ya da birden çok hücrel kinaz indüklemektedir. Bu fosforilasyon, enfekte olmayan hücrelerdeki gansiklovir-trifosfat konsantrasyonları 10 kat daha az olduğundan, çoğunlukla enfekte hücrelerde gerçekleştirilmektedir.

Gansiklovir-trifosfat antiviral bir ajan olarak, viral DNA sentezini iki şekilde inhibe ederek etkisini göstermektedir: Viral DNA-polimerazların kompetitif inhibisyonu ve elongasyonunu bloke etme etkisine sahip viral DNA'ya doğrudan kaynaşma.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Tavşanlarla yapılan oküler farmakokinetik çalışmaları, gansiklovirin korneaya ve anterior göz segmentine hızlı ve anlamlı penetrasyonunu göstermiştir; bu da birkaç saat boyunca etkin antiviral konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlar oluşmasını sağlamıştır. Aslında, bir damla gansiklovir jelin uygulanmasının ardından, korneada (17µg/g), konjunktivada (160µg/g), aköz hümörde (1µg/g) ve iris/siliyer cisimde (4µg/g) ölçülen gansiklovir konsantrasyonları (Cmaks), 4 saatten uzun bir sürede herpes simpleks virüsleri 1 ve 2'nin inhibitör konsantrasyonlarından (< 0,5µg/ml) daha yüksekti.

Herpetik keratit görülen tavşanlarda 12 gün boyunca günde 4 kez tekrarlı damlatma, plazmada gansiklovir birikimine yol açmamaktadır.

İnsanlarda, yüzeysel herpetik keratit tedavisi sırasında 11 ila 15 gün süreyle günde 5 kez tekrarlı olarak oküler damlatma sonrasında, hassas analitik yöntem (nicelik sınırı:0,005µg/ml) ile belirlenen plazma düzeyleri çok düşüktür: Bir saat boyunca 5 mg/kg'lık i.v infüzyonu takiben oluşan düzeylerden 640 kat daha düşük olan ortalama 0,013µg/ml (0 - 0,037). Gansiklovirin oral biyoyararlanımı, tok karnına alındığında yaklaşık %6'dır. Gansiklovirin yarı ömrü 2,9 saat ve sistemik klirensi de 3,64 ml/dak/kg olup başlıca atılım yolu değişime uğramamış ilacın glomeruler filtrasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Dağılım: Dağılım hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon: Oküler yolla metabolizasyonu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon: Eliminasyon hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farklı hasta gruplarıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenik ve mutajenik potansiyel:

Gansiklovir, bakteri ya da maya hücrelerinde nokta mutasyonlarına ya da farelerde baskın letaliteye yol açmazken, in vitro ve in vivo olarak memeli hücrelerinde nokta mutasyonlara ve kromozomal hasara yol açmıştır. Gansiklovir, VIRGAN göz jeli ile tedavi edilen hastaların plazmalarındaki konsantrasyonun binlerce katı konsantrasyonlarda bu testlerde pozitif sonuçlar vermiştir.

Gansiklovir, 20 ve 1000 mg/kg'lık günlük oral dozların ardından farelerde karsinojenik idi. 1 mg/kg/günlük dozlarda herhangi bir karsinojenik etki oluşmamıştır.

Tümör insidansı, VIRGAN göz jeli tedavisini takiben insandaki düzeylerin yaklaşık 50 katı olan gansiklovir plazma düzeylerinde bir miktar artış göstermiştir.

Üreme toksisitesi :

Hayvanlardan elde edilen veriler, sistemik gansiklovirin bir yan etkisinin de düşük dozlarda reversibl ve yüksek dozlarda irreversibl olan spermatogenezin inhibisyonu olduğunu göstermektedir. Bu veriler ayrıca, kadınlarda fertilitenin kalıcı süpresyonunun oluşabileceğini de göstermiştir.

Gansiklovir, 36 mg/kg'lık günlük intravenöz dozlarda gelişmekte olan fare fetüsleri üzerinde herhangi bir etki oluşturmamış fakat 108 mg/kg'lık günlük dozlarda maternal/fötal toksisite ve embriyo ölümüne yol açmıştır.

Tavşanlarda gansiklovir 6 mg/kg'lık günlük intravenöz dozlarda gelişmekte olan fetüsler üzerinde herhangi bir etki oluşturmamış fakat 20 ya da 60 mg/kg'lık günlük dozlarda fötal büyüme geriliği, embriyo ölümü, teratojenisite ve/veya maternal toksisiteye yol açmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer (Karbopol 974P)

Sorbitol

Sodyum hidroksit

Benzalkonyum klorür

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Açılmadan önce: 36 ay

Açıldıktan sonra: 1 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Burgulu polietilen kapaklı, LDPE/ Al/HDPE tüp 5 g jel içerir.

Kutuda HDPE kapağın üst taraftan takıldığı, çıkartılabilir bir destek bulunmaktadır. Bu destek tüpün açılma bölümünün yakınlarında hava birikiminin engellenmesi için, tüpün dikine, yukarıdan aşağıya (ters) yerleştirilmesini sağlar.

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

Kullanılmamış ürünler veya atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Thea Pharma İlaç Tic. Ltd. Şti.

Hakkı Yeten Cad. Selenium Plaza No:10 K:21

Fulya, Beşiktaş, İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

135/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.02.2013