

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRGAN %0,15 Göz Jeli

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 g göz jeline;

Etkin madde:

Gansiklovir 1,5 mg

Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür 75 mcg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz jeli

Renksiz opak jel, steril

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:

Tam kornea reepitelizasyonuna kadar, tedavi edilecek gözün alt konjonktival kesesine günde 5 kez 1 damla olarak uygulanır. İyileşme sonrası 7 gün süreyle günde 3 kez 1 damla olarak uygulanır.

Tedavi süresi genellikle 21 gündür.

Uygulama şekli:

Enfekte olmuş gözün alt konjonktival kesesine, oküler damlatma yoluyla uygulanır.

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.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılardaki doz, yetişkinler ile aynıdır (Bkz. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bölümü). Klinik çalışmalarda, 85 yaşına kadar olan hastalar tedavi edildiğinden ve belirgin bir sağlık sorunu gözlenmediğinden yaşlılarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç sitomegalovirüs (CMV) retina enfeksiyonlarının tedavisinde endike değildir. Diğer viral keratokonjunktivit tiplerindeki etkililiği kanıtlanmamıştır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde yapılmış spesifik klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanımı durumunda, ilaçlar en az 15 dakikalık aralıkla uygulanmalıdır. VIRGAN Göz Jeli, uygulanan son ilaç olmalıdır.

Oftalmik kullanımın 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.

Geriyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontraseptif önlemler kullanılmalıdır. Hayvan çalışmalarındaki genotoksik etkiler sebebiyle VİRGAN alan erkek hastalara, tedavi sırasında ve tedavi sonlandıktan sonra 3 ay boyunca, lokal doğum kontrol önlemi almaları (prezervatif kullanımı gibi) önerilmektedir.

Gebelik dönemi

VİRGAN'ın güvenliliğinin değerlendirilmesi için gebelik sırasında kullanıma ilişkin yeterli deneyim mevcut değildir. Bu sebeple gebelik sırasında kullanımı alternatif tedavinin olmadığı durumlar hariç önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

VİRGAN'ın güvenlilik değerlendirilmesi için laktasyon sırasında kullanıma ilişkin yeterli deneyim mevcut değildir. Bu sebeple laktasyon sırasında kullanımı alternatif tedavinin olmadığı durumlar hariç önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Gansiklovir ile oral ya da intravenöz uygulamayla yapılan hayvan çalışmalarında teratojenisite ve fertilite üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. Ayrıca, gansiklovir düşük güvenlilik marjiniyle genotoksisite potansiyeli göstermiştir (Bkz Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, uygulama sırasında herhangi bir görsel rahatsızlık oluşması durumunda araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

VİRGAN ile yapılan dört klinik çalışma (üç faz IIB çalışması ve bir faz III çalışması) sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler raporlanmıştır.

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 : Geçici yanma ya da batma hissi, göz rahatsızlığı, bulanık görme

Yaygın : Yüzeysel punktat keratit, konjuktival hiperemi.

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

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

VİRGAN, hidrofilik polimer bazlı, transparan sulu bir jelde %0.15 gansiklovir formülasyonudur.

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 mcg/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 mcg/ml'dir.

Herpetik virüsler, gansikloviri trifosfat türevine fosforilize eden konak hücrelerde bir ya da birden çok hücrel kinaz indükler. 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 (17mcg/g), konjunktivada (160 mcg/g), aköz hümörde (1 mcg/g) ve iris/siliyer cisimde (4 mcg/g) ölçülen gansiklovir konsantrasyonları (C_{maks}), 4 saatten uzun bir sürede herpes simpleks virüsleri 1 ve 2'nin inhibitör konsantrasyonlarından ($< 0,5$ mcg/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:0,005 mcg/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 0,013 mcg/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:

Hayvanlardaki karsinojenik etkiler sadece VIRGAN ile tedavi edilen hastaların sistemik maruziyetinin 50 katı ile uzun süreli sistemik maruziyetten sonra (oral olarak 20 mg/kg) görülmüştür.

Gansiklovir yalnızca beş farklı tip genotoksisite tayininin üçünde pozitif. Pozitif sonuçlar, en hassas tayinde (fare lenfoma) VİRGAN ile tedavi edilen hastalarda sistemik maruziyetin 7.500 katında ve fare mikronukleus tayininde VİRGAN ile oküler tedavi sırasında plazma seviyelerinin 15.000 katına karşılık gelen 50 mg/kg/iv'de elde edildi.

Üreme, fertilité:

Hayvanlarda gansiklovir ile yapılan intravenöz ve oral çalışmalar, testiküler ve over baskılanmasına neden olarak fertilitéyi etkilemiştir. Erkek üreme sisteminde toksisite, VİRGAN ile tedavi edilen hastaların sistemik maruziyetinin köpeklerde 12 kat, farelerde 19 kat sistemik maruziyetinden sonra meydana gelmiştir. VİRGAN hastalarının sistemik maruziyetinin 60 katında erkek farelerde üreme performans bozukluğu bulunmuştur. Dişi farelerin üreme performans bozukluğu, VİRGAN ile tedavi edilen hastaların sistemik maruziyetinin 3000 katında meydana gelmiştir. 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 teratojenik etkiler, VİRGAN ile tedavi edilen hastalarda sistemik maruziyetinin 100 katında meydana gelmiştir.

Oküler toksisite:

Günde 5 uygulama ile tavşanlarda 28 gün boyunca VİRGAN'ın oküler kullanımı herhangi bir lokal veya sistemik toksik etki göstermemiştir.

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/kopolimer/Al/kopolimer/HDPE tüp 5 g jel içerir.

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