

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRİREC® 3 mg/g krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık aplikatör 100 mg kremde 300 mikrogram alprostadil içerir (3 mg/g).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

VİRİREC, tek dozluk aplikatör içerisinde sunulan, beyaz ila beyazımsı bir kremdir.

Aplikatör, koruyucu bir poşet içinde, piston, hazne ve koruyucu kapaktan oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yeterli bir seksüel performans için gerekli penil ereksiyonunun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyonun 18 yaş ve üzeri erkeklerdeki tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VİRİREC penis ucuna uygulanır.

VİRİREC gerektiğinde ereksiyon sağlamak için kullanılmalıdır. Her bir VİRİREC aplikatör tek kullanımlık olup her kullanımdan sonra uygun bir şekilde atılmalıdır. Etkinin başlangıcı uygulamadan sonraki 5 ila 30 dakika içindedir. Etki süresi yaklaşık 1 ila 2 saattir. Ancak gerçek etki süresi hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Kendi kendine uygulamadan önce her bir hasta, bir sağlık profesyoneli tarafından VİRİREC'in doğru bir biçimde tatbiki konusunda bilgilendirilmelidir. Maksimum kullanım sıklığı haftada 2-3 defadan fazla olmayıp, her 24 saatlik periyod içinde yalnızca bir defadır.

Normal doz 300 mikrogram (mcg)'dır. Hastalar uygun uygulama tekniği, olası yan etkiler (örn. baş dönmesi, bayılma) açısından bilgilendirilmelidirler ve ilaca tam olarak ne kadar tolerans göstereceklerine emin olmadan herhangi bir araç kullanımından kaçınmalıdırlar.

Uygulama şekli:

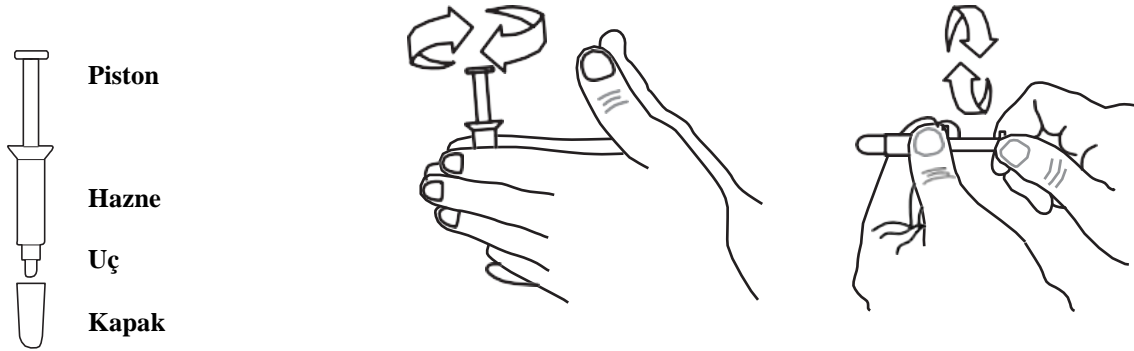
İlacı uygulamadan önce idrara çıkılması önerilir. Koruyucu kapağı çıkarttıktan sonra

VİRİREC içeriğinin tamamını aşağıdaki talimatlara uyarak ilişkiden önceki 5 ila 30 dakika içinde penis ucuna (meatus) uygulayınız:

1) VİRİREC'i uygulamadan önce ellerinizi yıkayınız. Aplikatörü poşetten, üst kenarın ortasındaki işaretli kısımdan tamamen aşağıya doğru yırtarak çıkarınız. Aplikatörü (bkz. Şekil 1) poşetten çıkarınız. Poşeti, kullanılmış aplikatörü daha sonra atmak için saklayınız.

2) Tek kullanımlık ambalajı, iki elinizin arasına alıp çevirerek, içeriğinin oda sıcaklığına gelmesini sağlayınız (bkz. Şekil 2). Eğer koruyucu poşet daha önceden buzdolabından çıkartıldıysa (Bölüm 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler bölümünde belirtilmekte olan zaman sınırlamasına dikkat edilecek şekilde) bu adım atlanabilir çünkü içerik halihazırda oda sıcaklığına ulaşmıştır.

3) Kolayca kayacağından emin olmak için pistonu birkaç kez döndürün (bkz. Şekil 3). Daha sonra aplikatörün ucundaki kapağı çıkartın



Şekil 1

Şekil 2

Şekil 3

4) Penisin ucunu tek elle tutunuz ve penis açıklığını genişletmek için dikey pozisyonda tutarken hafifçe sıkıştırın (bkz. Şekil 4). (Not, eğer sünnet olmamışsanız, penis açıklığını genişletmeden önce sünnet derisini geri çekerek öylece tutunuz).

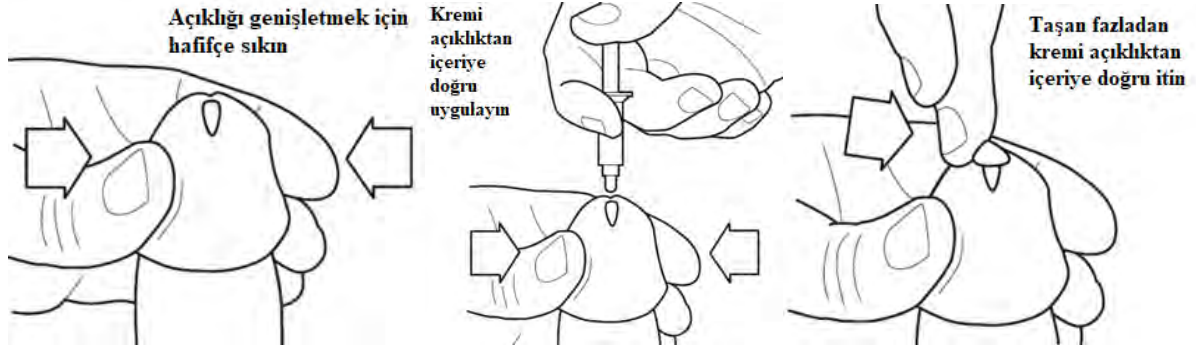
5) Aplikatör haznesini parmaklarınız arasında ve **penisin içine sokmadan** tutun (bkz. Şekil 5), kremün uretradan içeriye geçişinin gerçekleşebilmesi için aplikatörün ucunu penis açıklığına mümkün olabildiğince yaklaştırın. Aplikatör içeriğindeki kremün tamamını dışarı çıkartmayı unutmayın. Tüm krem penis ucundaki açıklık ve uretradan aşağıya inene kadar pistonu başparmağınızla veya parmağınızla yavaş ama sağlam bir şekilde itin.

Not: Tüm kremün uretradan aşağı inmesi önemli olmakla birlikte, **aplikatörün ucunu penis açıklığına yerleştirmemeye dikkat edin.**

6) Penisini yaklaşık 30 saniye süresince dik pozisyonda tutarak kremün iyice nüfuz etmesine imkan tanıyınız. Bir miktar kremün ilk etapta penis açıklığına girmemesi olağandır. Penisin ucundaki açıklığı kapatan kremün fazladan kısmı, parmağın ucuyla penis açıklığına itilmelidir (bkz. Şekil 6). Penis açıklığına girmemiş kremi telafi etmek için ikinci bir aplikatör uygulamayınız. İlacın etkinliğini göstermeden önce dışarıya atılma riskinden dolayı, ilacın uygulanmasından hemen sonra idrarınızı yapmayınız.

7) Her VİRİREC dozunun yalnızca bir defa kullanılmasının uygun olduğunu unutmayınız. Koruyucu kapağı aplikatörün üzerine kapatın ve açılmış ambalajın içine yerleştirerek bükün ve yerel gereksinimler doğrultusunda atınız.

8) VİRİREC göz için tahriş edici olabilir. VİRİREC'i uyguladıktan sonra ellerinizi yıkayınız.



Şekil 4

Şekil 5

Şekil 6

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

VİRİREC'in farmakokinetiği karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Metabolizmanın bozulması nedeniyle bu popülasyonlarda dozun düşürülmesi gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşın VİRİREC'in farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. VİRİREC çocuklarda veya 18 yaşın altındaki bireylerde endike değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşın VİRİREC'in farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

VİRİREC aşağıdakilerden herhangi biri bulunan hastalarda kullanılmamalıdır:

- Ortostatik hipotansiyon, miyokard enfarktüsü ve senkop gibi altta yatan hastalıklar.
- Alprostadil veya VİRİREC içinde bulunan bileşenlerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Orak hücre anemisi veya genini taşıyanlar, trombositemi, polisitemi veya multipl miyelom veya lösemi gibi priapizme sebep olabilecek predispoze durumlar.
- Aşırı hipospadias gibi anormal penil anatomisi, eğiklik gibi penisin anatomik deformasyonu olan hastalarda ve üretrit veya balaniti (penis ucunun enflamasyonu/enfeksiyonu) olan hastalarda.
- Venöz tromboza meyilli veya hiperviskozite sendromu olanlar ve bu nedenle artan priapizm riski olan hastalar (4 saat veya daha fazla süren rijit ereksiyon).
- Stabil olmayan kardiyovasküler veya stabil olmayan serebrovasküler rahatsızlıkları olan erkeklerde olduğu gibi, seksüel aktivitenin önerilmediği hastalarda VİRİREC kullanılmamalıdır.
- VİRİREC, çiftler kondom kullanmıyorsa, çocuk sahibi olma potansiyeline sahip bir

kadınla cinsel ilişki amacıyla kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Seyrek olmasına rağmen VİRİREC kullanımı ile birlikte 4 saati aşan ereksiyonlar (priapizm) gözlenmiştir. Priapizm iki adet 3 aylık çalışmada 1 hastada (%0,06) ve 4'ü (%0,3) 200 mcg grubunda ve 1'i 300 mcg grubunda olmak üzere 6 aydan uzun süreli bir çalışmada 5 hastada (%0,4) gözlenmiştir. Priapizm olduğu takdirde hastanın derhal tıbbi yardım istemesi gerekir. Priapizm derhal tedavi edilmezse, penil doku hasarı ve kalıcı potens kaybıyla sonuçlanabilir.

Faz 3 dozlam çalışmaları süresince, semptomatik hipotansiyon (baş dönmesini de içeren sersemlik hali) ve senkop, 100, 200 ve 300 mcg alprostadil dozlarında, hastaların küçük bir yüzdesinde sırasıyla 2/459 (%0,4), 6/1591 (%0,4) ve 6/1280 (%0,5) oranlarıyla ortaya çıkmıştır. VİRİREC uygulamasından sonra hipotansiyon veya senkop oluşması durumunda yaralanmalar olabileceğinden araç kullanımı veya tehlikeli işlerde çalışan hastaların bu aktivitelerden uzak durmaları konusunda uyarılmaları gerekir.

VİRİREC ile tedaviye başlanmadan önce, tedavi edilebilen erektil disfonksiyon nedenleri uygun tanı yöntemleri ile dışlanmış olmalıdır.

Buna ek olarak, ortostatik hipotansiyon, miyokard enfarktüsü ve senkop gibi altta yatan rahatsızlıklara sahip hastalar VİRİREC kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Nörolojik hastalık veya omurilik yaralanması öyküsü olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır.

VİRİREC'in farmakokinetiği karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi olarak incelenmemiştir. Metabolizmanın bozulması nedeniyle bu popülasyonlarda dozun düşürülmesi gerekebilir.

Genel önlemler:

VİRİREC yukarıdaki talimatlar doğrultusunda tatbik edilmelidir. Dikkatsiz bir şekilde üretra içi maruziyet, peniste yanma veya karıncalanma hissi ve ağrıya neden olabilir. VİRİREC'in uzun süreli tekrarlı intraüretral uygulamasının sonuçları bilinmemektedir.

VİRİREC'in cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşmasına karşı koruma sağlamadığı konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. VİRİREC'i kullanan hasta ve partnerlerin Human Immunodeficiency Virus (HIV) de dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan patojenlere karşı gerekli koruyucu tedbirleri almaları konusunda bilgilendirilmeleri gerekir.

Sağlık mesleği mensuplarının, hastalarını, cinsel partnerlerine VİRİREC kullanmakta oldukları bilgisini vermeleri konusunda teşvik etmelidirler. VİRİREC kullanan kişilerin partnerleri, yaygın olarak vajinal tahriş olmak üzere advers olaylar yaşayabilirler. Bu nedenle kondom kullanılması tavsiye edilmektedir.

VİRİREC'in oral ve anal mukoza üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Oral seks (felasyo) veya anal seks için kondom kullanılmalıdır.

VİRİREC'in kontraseptif özelliği yoktur. Kadın partner doğurganlık potansiyeline sahipse, VİRİREC kullanan çiftlerin gerekli etkin kontraseptif yöntemleri kullanmaları önerilir.

VİRİREC kullanan erkeklerin gebelik döneminde olan kadın partnerleri tarafından alınan alprostadil düzeylerinin erken gebeliğe etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle çocuk doğurma yaşında olan kadınlar, hamile veya emziren kadınlarla cinsel ilişkide kondom kullanılmalıdır.

Sadece lateks malzeme bazlı kondom ile birlikte kullanımı araştırılmış olup diğer malzeme esaslı kondomlar üzerindeki olası hasar riski göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

VİRİREC ile ilgili farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Ürünün metabolizasyonuna bağlı olarak diğer tıbbi ürünlerle etkileşme olasılığı beklenmemektedir.

Etkileşim Etkisi

VİRİREC'in diğer erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5) veya sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile kombine edildiğindeki emniyet ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle VİRİREC PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. VİRİREC ve PDE-5 inhibitörleri kardiyovasküler etkilere sahip olduklarından, aditif olarak artmış bir kardiyovasküler risk göz ardı edilmemelidir.

VİRİREC'in penil implantlar veya papaverin gibi düz kas gevşeticiler; ereksiyon oluşturmada kullanılan alfa blokör (örn. intrakavernöz fentolamin, timoksamin) ilaçlar ile birlikte herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Kombine olarak kullanıldığında priapizm (ağrılı ve uzun süreli anormal ereksiyon) riski vardır.

VİRİREC'in sempatomimetikler, dekonjestan ve iştah baskılayıcılar ile kombine kullanımıyla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Kombine edildiğinde alprostadile ait azalan bir etki söz konusu olabilir (ilaç etkileşimi, inhibisyon).

VİRİREC'in antikoagülanlar ve trombosit agregasyon inhibitörleri ile kombine kullanımıyla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Kombine olarak kullanıldığında artan üretral kanama, hematüri riski mevcut olabilir.

Antihipertansif ilaçlar ve vazoaaktif müstahzarlarla eş zamanlı tedavi edilen hastalar, özellikle yaşlı hastalar olmak üzere, artan hipotansiyon riski ortaya koyabilirler.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VİRİREC kullanan erkeklerin partnerleri çocuk doğurma çağında ise cinsel ilişkide kondom kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

VİRİREC kadınlarda endike değildir.

VİRİREC'in hamile kadınlarda kullanımına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

VİRİREC kullanan erkeklerin partnerleri olan kadınların indirekt olarak maruz kalma ihtimali düşük düzeydedir.

Yüksek dozlarda alprostadil ile ilgili hayvan verileri üreme toksisitesini işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hamile kadınların VİRİREC'e maruz kalmamaları gerekir.

Laktasyon dönemi

VİRİREC ile alprostadile dolaylı olarak maruz kalınma sonrasında anne sütüne önemli ölçüde geçtiği bilinmemektedir. Emzirme döneminde olan kadınların partnerlerinin VİRİREC kullanması tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek tavşanlarda, DDAIP HCl yardımcı maddesini içeren VİRİREC formülasyonları ile tekrarlanan dozlar sonrasında testislerin seminifer tübüllerinin atrofisi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). VİRİREC'in insanda erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

VİRİREC'le yapılan klinik araştırmalarda baş dönmesi ve senkop (bayılma) nadiren bildirildiğinden, hastalar VİRİREC uygulamasından sonraki 1-2 saat içerisinde senkop meydana gelmesi ihtimali sebebiyle, yaralanmaya neden olabilecek araç kullanımı veya tehlikeli işlerde çalışmak gibi aktivitelerden kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

VİRİREC ile tedavide en sık rapor edilen advers olaylar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$)

Priapizm (4 saatten uzun süren ereksiyon) ciddi bir durum olup hekim tarafından süratli bir tedaviyi gerektirir.

Tablo 1: Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı (MedDRA)	Sıklık	Advers Reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hiperestezi
Vasküler hastalıklar*	Yaygın olmayan	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali Senkop Hipotansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
Kas-iskelet bozuklukları Bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Üretral ağrı
	Yaygın olmayan	Üretral Stenoz İdrar yolu enflamasyonu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Peniste yanma Peniste ağrı Peniste eritem Genital ağrı Genital rahatsızlık hissi Genital eritem Artan ereksiyon Genital kaşıntı Penil ödem Balanitis Peniste karıncalanma Peniste zonklama Peniste hissizlik <u>Kadın partnerlerde:</u> Vulvovajinal yanma hissi Vajinit
	Yaygın olmayan	Peniste Kaşıntı Genital Döküntü Skrotumda Ağrı Genital doluluk Aşırı rijidite Peniste his kaybı Uzun süreli ereksiyon/priapism <u>Kadın partnerlerde:</u> Vulvovajinal kaşıntı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan	Uygulama alanında ağrı

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

*Alprostadil'in vazodilatör etkileri dışında kardiyovasküler olaylara ilişkin riski arttırdığına dair net bir gösterge yoktur, ancak altta yatan hastalık/risk faktörleri olan hastalarda, alprostadil kullanımı ile ilişkili artmış cinsel/fiziksel aktivite ile birlikte bu tip risklerin artması göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.3 ve 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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

VİRİREC ile tedavi gerektiren bir aşırı doz bildirim olmamıştır. VİRİREC'in aşırı dozu hipotansiyon, senkop, baş dönmesi, peniste ağrı ve olası priapizm (4 saatten uzun süren rijit ereksiyon) ile sonuçlanabilir. Priapizm erektil fonksiyonda kalıcı bir kötüleşme ile sonuçlanabilir. Bu semptomların geliştiği, aşırı dozdan şüphelenilen hastalar, sistemik veya lokal semptomlar düzelinceye kadar tıbbi gözetim altında olmalıdır.

4 saat veya daha fazla süren bir ereksiyon oluşursa, hastanın tıbbi yardım alması önerilir. Aşağıdaki işlemler yapılabilir:

- Hasta sırtüstü veya yan yatıyor olmalıdır. Her iki üst iç uyluğa iki dakika boyunca dönüşümlü olarak buz torbası uygulayın (bu, venöz kapakçıkların refleks olarak açılmasına yol açacaktır). Eğer 10 dakika sonra herhangi bir yanıt alınamamış olursa, tedaviyi bırakın.
- Eğer bu tedavi etkisiz ise ve rijit ereksiyon 6 saatten fazla sürmüştü, penis aspirasyonu yapılmalıdır. Aseptik teknik kullanarak, korpüs kavernoza içine 19-21 gauge'lik bir kelebek iğne takın ve 20-50 ml kan aspire edin. Bu penisin yumuşamasını sağlayabilir. Gerekirse bu prosedür penisin diğer tarafına da terkarlanabilir.
- Şayet hala başarı sağlanamamış olursa, α -adrenerjik ajanların intrakavernöz olarak enjeksiyonu tavsiye edilir. Her ne kadar vazokonstriktörlerin intrapenil olarak uygulanması priapizm tedavisinde kontrendike olmasa da bu seçenek uygulandığında dikkatli olunması önerilir. Bu prosedür esnasında kan basıncı ve nabzın sürekli olarak izlenmesi gerekir. Koroner kalp hastalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, serebral iskemi ve monoamin oksidaz inhibitörü kullanan hastalarda aşırı dikkat gösterilmesi gerekir. Son durumda, bir hipertansif krizi yönetebilecek olanakların bulunması gerekir.
- 200 mikrogram/ml'lik bir fenilefrin çözeltisi hazırlanmalı ve 0,5 ila 1,0 ml çözelti her 5-10 dakikada bir enjekte edilmelidir. Alternatif olarak, 20 mikrogram/ml'lik bir adrenalın solüsyonu kullanılmalıdır. Gerekirse, prosedür aynı kelebek iğneden kan aspirasyonu yapılarak sürdürülebilir. Maksimum fenilefrin dozu 1 mg veya adrenalın 100 mikrogram olmalıdır (5 ml solüsyonda).
- Alternatif olarak metaraminol kullanılabilir, ancak ölümcül hipertansif krizlerin rapor edilmiş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer priapizm hala giderilememiş ise, hastanın derhal cerrahi tedaviye yönlendirilmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları, Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar

ATC Kodu: G04BE01

Etki Mekanizması:

Alprostadil, kimyasal olarak prostaglandin E₁ ile aynıdır, korpora kavernosa'nın erektil dokularında kan damarlarının vazodilatasyonu ve kavernozaal arter kan akımını artırarak etki eder, penil rijiditeye yol açarlar.

VİRİREC uygulandıktan sonra ereksiyon başlangıcı 5 ila 30 dakika içindedir. Alprostadil'in yarı ömrü insanda kısadır ve sağlanan ereksiyon uygulamadan 1 ila 2 saat sonra sona erer.

Etkinlik

Erektil disfonksiyonlu hastalarda VİRİREC'in etkinliği iki pivotal faz 3 çalışması ile değerlendirilmiştir. Plaseboya göre, 100, 200 ve 300 mcg alprostadil tedavi gruplarında primer etkinlik sonlanım noktalarının her birinde; örneğin IIEF'in (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi) erektil fonksiyon (EF) alanı skoru ve vajinal penetrasyon ile boşalmada artan başarıda; istatistiksel olarak önemli bir iyileşme gözlenmiştir. Buna ek olarak, diğer IIEF alan skorları (orgazmik fonksiyon, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet), Hastanın Ereksiyonda Kendini Değerlendirme Ölçeği (Patient self assessment of erection - PSAE) ve Global Değerlendirme Anketi - Global Assessment Questionnaire (GAQ) de dahil olmak üzere birçok sekonder etkinlik değişkeninde plaseboya kıyasla tedavi gruplarının genel düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı söz konusu olmuştur.

Hasta alt gruplarında etkinlik

IIEF, EF alan skorları açısından hasta alt grupları (diyabetik, kardiyak, prostatektomi, hipertansif hastalar ve daha önceden Sildenafil'in etkili olmadığı hastalar) ve iki yaş grubu (≤ 65 ve >65 yaş) üzerinde de genellikle benzer iyileşmeler gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim

Topikal yolla mutlak biyoyararlanım belirlenmemiştir. Bir farmakokinetik çalışmada, erektil disfonksiyona sahip hastalar 100, 200 ve 300 mcg alprostadil dozlarında 100 mg VİRİREC Krem ile tedavi edilmişlerdir. PGE₁'in ve onun metaboliti olan PGE₀'ın plazma seviyeleri, uygulama sonrası kan örnekleme zamanlarının çoğunda, çoğu kişide düşük veya saptanamaz düzeyde olduğundan farmakokinetik parametreler belirlenmemiştir. 15-keto-PGE₀'nun C_{maks} ve AUC değerleri düşük olup 100-300 mcg'lik doz aralığında doz ile orantısız olmayan bir artış göstermiştir. 15-keto-PGE₀'ın maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan sonraki bir saat içinde ulaşılmıştır.

Tablo 2: 15-keto-PGE₀ için Ortalama (SD) Farmakokinetik Parametreler

Parametre	Plasebo (N=5)	VİRİREC 100 mcg (N=5)	VİRİREC 200 mcg (N=5)	VİRİREC 300 mcg (N=5)
AUC ^a (pg*saat/mL)	388 (256)	439 (107)	504 (247)	960 (544)
C _{maks} (pg/mL)	23 (19)	202 (229)	120 (103)	332 (224)
T _{maks} (hr)	6 (8)	0,6 (0,4)	1 (0,7)	0,7 (0,3)
T _{1/2} (saat)	4 (--) ^b	5 (3)	3 (1) ^c	6 (6)

- ^a AUC zaman 0'dan 24 saate kadar plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alandır
- ^b Yalnızca 1 denek yarı ömrü belirlemek için yeterli veriye sahipti.
- ^c Yalnızca 3 denek yarı ömrü belirlemek için yeterli veriye sahipti.
- SD = standart sapma

Dağılım

Alprostadil'in penise ait meatus ve glans'a uygulanmasından sonra, alprostadil, kollateral damarlarla korpus spongiosum ve korpora kavernosaya hızla emilir. Kalan kısım, korpus spongiosumdan drene olan damarlar yoluyla pelvik venöz dolaşıma geçer.

Metabolizma

Topikal uygulamayı takiben, PGE1, 15-hidroksil grubunun 15-keto-PGE1'e enzimatik oksidasyonu ile lokal olarak hızla metabolize olur. 15-keto-PGE1, PGE1'in biyolojik aktivitesinin yalnızca %1-2'sine sahip olup en yaygın inaktif metabolit olan 13,14-dihidro, 15-keto-PGE'yi oluşturmak üzere süratle indirgenerek başlıca böbrekler ve karaciğer yoluyla vücuttan atılır.

Eliminasyon

Trityumla işaretli alprostadilin erkekte intravenöz uygulamasından sonra, işaretli ilaç ilk 10 dakika içinde süratle kandan uzaklaşır ve 1 saat sonra vücutta düşük-seviyede bir radyoaktivite kalır. Alprostadil'in metabolitleri öncelikle böbreklerden atılır ve uygulanan intravenöz dozun yaklaşık %90'ı uygulamadan sonraki 24 saat içinde idrarla atılır. Kalan miktar ise feçesle atılır. Intravenöz uygulamadan sonra alprostadil ve metabolitlerinin dokularda tutulduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pulmoner hastalık

Pulmoner hastalığı olan hastalarda ilacı uzaklaştırma kapasitesi düşük olabilir. Yetişkin respiratuar distres sendromlu hastalarda, solunum fonksiyonları normal olan kontrol grubu hastalarına kıyasla intravenöz olarak uygulanan PGE1'in pulmoner ekstraksiyonu yaklaşık %15 oranında düşük bulunmuştur.

Cinsiyet

VİRİREC'in farmakokinetiği üzerinde cinsiyetin etkisi araştırılmamış olup kadın partnerlerde herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik, pediyatrik hastalar

Yaşın VİRİREC'in farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. VİRİREC çocuklarda veya 18 yaşın altındaki bireylerde endike değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Alprostadil, DDAIP (Dodesil-2-N,N-dimetilaminopropiyonat hidroklorür) ve VİRİREC (DDAIP içeren) genotoksik bir potansiyel göstermemiştir.

Alprostadil veya VİRİREC ile herhangi bir karsinojenite çalışması yapılmamıştır. Yardımcı

madde olan DDAIP'nin uzun dönem karsinojenite çalışmaları, farelere topikal olarak ve sıçanlara subkutan olarak uygulanmasının ardından herhangi bir tümör oluşumu olmadığını göstermiştir. Tg.AC transgenik fare modelinde sırasıyla %1,0 ve %2,5 (50 ve 125 mg/kg/gün) konsantrasyonda DDAIP uygulaması dişi ve erkeklerde papilloma neden olmuştur. Bu etki, iritasyonla da ortaya çıkabileceğinden insanlarla kayda değer bir ilişkisellik taşımamaktadır.

Alprostadilin sperm sayı ve morfolojisi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, yardımcı madde DDAIP, %5'lik bir konsantrasyonda ve 2,5; 5 ve 10 mg / kg / gün'lük doz seviyelerinde lokal olarak glans penise uygulandığında, tavşanlarda testislerin seminifer tübüllerinde atrofiye neden olmuştur. DDAIP'in direkt bir spermatotoksik etkisi test edilememiş olduğundan insanlarda erkek üretkenliğinin azalması ile ilgisi bilinmemektedir. Farelere subkutan olarak uygulandıktan sonra DDAIP' nin fertilité üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Düşük dozlarda gebe sıçanlara subkutan bolus olarak uygulandığında, alprostadil'in embriyotoksik (düşük fetal ağırlık) olduğu görülmüştür. Daha yüksek dozlar artan rezorbsiyon, canlı fetus sayısının azalması, visseral ve iskelet değişiklikleri ve malformasyon insidansının artması ve maternal toksisite ile sonuçlanmıştır. PGE1'in gebe tavşanlara intravajinal olarak uygulanması fetüse zarar vermemiştir.

DDAIP için üreme toksisitesi çalışmaları sıçanlara ve tavşanlara subkutan uygulamayla gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda herhangi bir etki görülmemiştir, ancak tavşanlarda yüksek dozlarda muhtemelen maternal toksisiteye bağlı artan malformasyonlar şeklinde fetotoksisite gözlemlenmiştir. Sıçanların post-natal gelişimine belirgin bir etkisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf su

Susuz etanol

Etil laurat

Hidroksipropil guar zımkı

Dodesil-2-N,N-dimetilaminopropiyonat hidroklorür

Potasyum dihidrojen fosfat

Sodyum hidroksit

Fosforik asit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

12 ay

Açılır açılmaz, derhal uygulayınız, kullanılmamış kısmı atınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Açılmamış poşetler kullanmadan önce hasta tarafından 25°C' nin altında 3 güne kadar buzdolabı dışında tutulabilir.

Bu sürenin sonunda ürün kullanılmamış ise atılmalıdır.

Işıktan korumak için orijinal poşetinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VİRİREC içinde bir (1) aplikatör bulunan tekli poşetlerde sunulmuştur. Her bir aplikatör, 100 mg krem içerir. VİRİREC dört (4) aplikatör içeren birim karton kutular içerisindedir. Poşetler alüminyum folyo/laminattan oluşur. Aplikatör bileşenleri polipropilen ve polietilenden oluşmuştur.

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

Her bir aplikatör tek bir kullanım içindir.

Herhangi bir tıbbi müstahzar veya atık materyal lokal düzenlemeler doğrultusunda imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No:36

Kapaklı / TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

2020/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2020

En son yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

19.02.2020