

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 I.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ampul (2 ml)'de;
Lauromacrogol 400 (Polidokanol) 10 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol % 96 84 mg
Potasyum dihidrojen fosfat 0,86 mg
Disodyum fosfat dihidrat (Avr. Farm.) 2,40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

I.V. enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksizden çok açık yeşilimsi sarı renkte çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tedavi edilecek varislerin büyüklüğüne bağlı olarak farklı AETHOXYSKLEROL® konsantrasyonları gerekir.

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 ağsı venlerin ve ağsı venlerin merkezi venlerinin sklerizasyon ile tedavisi için kullanılır.

Tedavi için çeşitli konsantrasyonlar belirtilirse, damar çapı ve hastanın bireysel durumu dikkate alınmalıdır. Şüphe durumunda, daha düşük konsantrasyon seçilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel olarak, 1 kg vücut ağırlığı başına önerilen günlük 2 mg lauromacrogol 400 dozu aşılmamalıdır.

70 kg ağırlığındaki bir hasta için, toplam 140 mg'a kadar lauromacrogol 400 enjekte edilebilir. 140 mg lauromacrogol 400, 28 ml AETHOXYSKLEROL® içinde bulunur.

Yaygın varisler her zaman birkaç seansta tedavi edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimine yatkın bir hastayı ilk kez tedavi ederken, birden fazla enjeksiyon uygulanmamalıdır. Yanıta bağlı olarak, maksimum dozun aşılması şartıyla takip eden seanslarda birkaç enjeksiyon uygulanabilir.

Ağsı venlerin ve merkezi venlerinin sklerizasyon ile tedavisi:

Tedavi uygulanan bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak, 0,1-0,2 ml AETHOXYSKLEROL® intravasküler olarak enjekte edilmelidir.

Uygulama şekli:

Enjeksiyonlar yalnızca yatay konumdaki ya da yatay düzlemde yaklaşık 30-45° yükseltilmiş bacağı uygulanmalıdır. Ağsı venlere uygulananlar da dahil olmak üzere, tüm enjeksiyonlar intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Çok ince iğneler (örneğin, insülin iğneleri) ve kolayca hareket eden enjektörler kullanılır. Ponksiyon yüzeysel olarak yapılır ve iğne intravenöz konumda iken enjeksiyon yavaşça uygulanır.

Not:

Varislerin derecesine ve boyutuna bağlı olarak, 1-2 hafta aralıklarla birkaç tedavi seansının uygulanması gerekebilir.

Bazen gelişebilen trombuslar (pıhtılar), ensizyon ve pıhtı sıkılarak uzaklaştırılır.

AETHOXYSKLEROL® enjeksiyonundan sonra uygulanan kompresyon tedavisi:

Enjeksiyon yeri kapatıldıktan sonra, sıkı bir kompresyon bandajı ya da elastik bir çorap uygulanmalıdır. Daha sonra, hasta, tercihen uygulama yerine kolay ulaşılacak bir yerde 30 dakika kadar yürümelidir.

Kompresyon süresi:

Kompresyon, ağsı venlerin sklerizasyon ile tedavisinden sonra 2-3 gün, diğer durumlarda 5-7 gün uygulanmalıdır. Yaygın varisler için, kısa traksiyon bandajları ile daha uzun bir kompresyon tedavisi önerilmektedir.

Bandajın özellikle uyluk ve konik ekstremiteler üzerinden kaymasını önlemek için, asıl kompresyon bandajının altına bir köpük bandajı ile destek yapılması önerilmektedir.

Skleroterapinin başarılı olması, eksiksiz ve dikkatli bir uygulama sonrası kompresyon tedavisine bağlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

AETHOXYSKLEROL® aşağıdaki durumlarda varislerin sklerizasyon ile tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır:

- Lauromacrogol 400 veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Akut şiddetli sistemik hastalığı olan kişilerde (özellikle de tedavi edilmemiş),
- Hareket edemeyen hastalarda,
- Şiddetli arteriyel oklüzyon hastalığı olan kişilerde (Fontaine evresi III ve IV),
- Tromboembolik hastalıkları olan kişilerde,
- Yüksek tromboz riski taşıyan hastalarda (örneğin, kalıtsal trombofilisi olan ya da hormonal kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi kullanımı, obezite, sigara kullanımı ve uzun süreli hareketsizlik gibi çoklu risk faktörlerine sahip hastalar).

Şiddetine bağlı olarak, varisler için uygulanan sklerizasyon ile tedavi, aşağıdaki durumların gözlemlendiği hastalarda nispeten kontrendike olabilir:

- Febril durumlar,
- Bronşiyal astım ya da alerjiye karşı kuvvetli yatkınlık,
- Genel sağlık durumunun kötü olması,
- Ağsı venler: arteriyel oklüzif hastalık (Fontaine evresi II),
- Bacak ödemi (eğer kompresyon etkili olmuyorsa),
- Tedavi bölgesinde enflamatuvar deri hastalığı,
- Mikroanjiyopati ya da nöropati semptomları,
- Bozulmuş mobilite.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sklerozanlar arter içine enjekte edilmemelidir; çünkü amputasyonu gerektirebilecek kadar şiddetli nekrozlara yol açabilirler. Böyle bir durumda, müdahale için derhal bir damar cerrahı çağırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Yüz bölgesindeki bir endikasyon tüm sklerozanlar için dikkatlice değerlendirilmelidir; çünkü intravasküler enjeksiyon arterlerde basıncın tersine çevrilmesine ve dolayısıyla da geri dönüşümsüz görüş bozukluklarına (körlük) yol açabilir.

Ayak ya da malleolar bölge gibi belirli vücut alanlarında, yanlışlıkla arter içine enjeksiyon yapma riski artabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında özel dikkat göstererek, yalnızca düşük konsantrasyonlarda küçük miktarlar uygulanmalıdır.

Acil durum önlemleri ve antidotlar:

Anafilaktik reaksiyonlar:

Anafilaktik reaksiyonlar seyrek görülen; fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit edici durumlardır. Böyle durumlar için, hekim hazırlıklı olmalı ve uygun bir acil durum ekipmanını hazır bulundurulmalıdır. Beta blokerlerle ya da ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleriyle tedavi, kardiyovasküler etkileri nedeniyle, anafilaktik şok için uygulanan acil durum prosedürlerini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.9).

AETHOXYSKLEROL® % 5 (hacim/hacim) alkol içermektedir. Bu durum, alkolizm geçmişi olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

AETHOXYSKLEROL® potasyum içerir; fakat bu değer her bir ampulde 1 mmol (39 mg)'den düşüktür, yani esasında “potasyum içermez”.

AETHOXYSKLEROL® sodyum içerir; fakat bu değer her bir ampulde 1 mmol (23 mg)'den düşüktür, yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lauromacrogol 400 bir lokal anesteziktir. Diğer anesteziklerle kombinasyon halinde kullanıldığı takdirde, bu anesteziklerin kardiyovasküler sistem üzerinde aditif etkiye yol açma riski vardır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Doğum kontrol yöntemleriyle bilinen bir etkileşimi bulunmamaktadır.

AETHOXYSKLEROL® kullanan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan veya gebe kalmayı planlayan kadınların doktora danışmaları ve uygun bir kontrasepsiyon yöntemi ile gebelikten korunmaları önerilir.

Gebelik dönemi:

AETHOXYSKLEROL® kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

AETHOXYSKLEROL®'ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiş, fakat teratojenik potansiyel gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:

İnsanlarda lauromacrogol 400'ün anne sütüne geçme olasılığıyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Emzirme döneminde sklerizasyon ile tedavi gerektiği takdirde emzirmeye 2-3 gün ara verilmesi tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Lauromacrogol 400'ün üreme yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili klinik öncesi güvenlik çalışmaları yapılmıştır. İnsanlarda lauromacrogol 400'ün fertilite üzerindeki etkisi hakkında hiçbir veri mevcut değildir. Erkek ve dişi sıçanlarda lauromacrogol 400'ün üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AETHOXYSKLEROL®'ün taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir olumsuz etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, dünya çapında lauromacrogol 400 kullanımı ile ilişkili olarak rapor edilmiştir. Bazı durumlarda, bu reaksiyonlar güçten düşürmekle birlikte çoğu durumda sadece geçici olmuştur. Bunlar genelde spontan raporları içerdiğinden, tanımlanmış bir hasta grubunu refere etmeden veya kontrol grubu bulunmadan, sıklıkları tam olarak hesaplamak ya da her zaman ilaca maruziyetle kesin bir nedensel ilişki göstermek mümkün değildir. Ancak, uzun süreli deneyimlere dayanarak, sağlam bir değerlendirme mümkündür.

Bacaktaki varislerin tedavisi sırasında yanlışlıkla etraftaki dokuya enjeksiyon yapıldıktan sonra (paravenöz enjeksiyon), özellikle ciltte ve alttaki dokuda (ve seyrek olarak sinirlerde) lokal advers etkiler (örneğin nekroz) gözlenmiştir. Risk, uygulanan AETHOXYSKLEROL® konsantrasyonu ve hacmi ile artmaktadır. Bunun yanı sıra, aşağıdaki advers etkiler belirtilen sıklıklarda gözlenmiştir:

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok, anjiyoödem, jeneralize ürtiker, astım (astım atağı)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Serebrovasküler olay, baş ağrısı, migren, parestezi (lokal), bilinç kaybı, konfüzyon durumu, baş dönmesi, konuşma zorluğu, kas koordinasyon bozukluğu (ataksi), hemiparezi, oral hipoestezi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Reversibl görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Kardiyak arrest, stres kardiyomiyopati, palpasyonlar, anormal kalp hızı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Neovaskülarizasyon, hematoma

Yaygın olmayan: Yüzeysel tromboflebit, flebit

Seyrek: Derin ven trombozu (muhtemelen temelde var olan hastalığa bağlı)

Çok seyrek: Pulmoner embolizm, vazovagal senkop, dolaşım kollapsı, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Dispne, göğüste rahatsızlık (göğüste baskı hissi), öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Tat duyusu değişikliği, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ciltte hiperpigmentasyon, ekimoz

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, kontakt ürtiker, cilt reaksiyonu, eritem

Çok seyrek: Hipertrikoz (skleroterapi alanında)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı (kısa süreli), enjeksiyon yerinde tromboz (lokal varis içi kan pıhtıları)

Yaygın olmayan: Nekroz, endüryasyon, şişme

Çok seyrek: Pireksi, yüzde kızarıklık, asteni, kırıklık

Araştırmalar

Çok seyrek: Anormal kan basıncı

Yaralanma ve zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Sinir hasarı

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz (konsantrasyonun ya da hacmin çok yüksek olmasından kaynaklanan) özellikle paravenöz enjeksiyondan sonra lokal nekroza neden olabilir.

Varis tedavisi sırasında yanlış uygulamadan sonra oluşan lokal zehirlenmenin tedavisi:

a) Arter içine enjeksiyon:

- Kanül yerinde bırakılır; çıkmışsa, ponksiyon yerine yeniden yerleştirilir.
- Adrenalin ilave etmeksizin, 5-10 ml lokal anestezik enjekte edilir.
- 10.000 IU heparin enjekte edilir.
- İskemik bacağı tampon yapılır ve bacak aşağı indirilir.
- Hasta önlem olarak hastaneye kaldırılır (vasküler cerrahi).

b) Paravenöz enjeksiyon:

- Paravenöz olarak enjekte edilen AETHOXYSKLEROL®'ün miktarına ve konsantrasyonuna bağlı olarak uygulama yerine, mümkünse hyaluronidaz ile birlikte 5 ila 10 ml serum fizyolojik enjekte edilir. Eğer hastada şiddetli ağrı varsa, bir lokal anestezik (adrenalinli) enjekte edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lokal enjeksiyonla uygulanan sklerozan ajan
ATC kodu: C05BB02

Etki mekanizması:

Lauromacrogol 400, konsantrasyon ve hacmine bağlı olarak kan damarlarının endoteline hasar verici bir etkiye sahiptir.

Varislerin sklerizasyon ile tedavisini takiben uygulanan kompresyon bandajı, hasarlı ven duvarlarını sıkıştırarak, aşırı kan pıhtısı oluşumunu ve başlangıçta oluşan parietal kan pıhtısının rekanalizasyonunu önlemektedir. Bu, hedeflenen fibröz dokuya dönüşümü ve dolayısıyla da sklerozu sağlamaktadır.

Ayrıca, lokal anestezik etkisi de vardır. Lauromacrogol 400, duyu sinir liflerinin ileti kapasitesinin yanı sıra, terminal duyu organlarının (reseptörler) uyarılabilirliğini de lokal ve geri dönüşümlü olarak baskılamaktadır.

Klinik çalışmalar

AETHOXYSKLEROL®'ün farklı konsantrasyonlarında kapsamlı bulgular vardır ancak kontrollü klinik çalışmalardan bilinen uzun vadeli sonuçlar yoktur.

Sodyum tetradesilsülfat ile karşılaştırılması:

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 için toplam 51 hastada sodyum tetradesilsülfat ile karşılaştırıldığı, ABD'deki iki benzer çalışmadan elde edilen sonuçlar mevcuttur. Küçük varislerin (< 1 mm) resolüsyonu ile ilgili olarak, her iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. AETHOXYSKLEROL® % 0,5 için, bir çalışmada 4,51'lik bir etkililik puanı (standart sapma 0,47), diğer bir çalışmada tedaviden 4 ay sonra 3,96'ya (standart sapma 0,83) karşılık bulunmuştur. . ("1" = tedaviden önceki halinden daha kötü; "2" = olduğu gibi aynı; "3" = varislerin azınlığı çözüldü; "4" = varislerin çoğunluğu çözüldü, "5" = tüm varisler çözüldü).

Plasebo kontrollü çalışma:

Plasebo kontrollü bir çalışmada, AETHOXYSKLEROL® % 0,5 (13 hasta), küçük varislerin (ayakta < 1 mm çapında) tedavisi için plasebo grubundan (14 hasta) istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir. Primer etkililik sonlanım noktası olarak, varislerin çözünürlük derecesi belirlenmiştir. "Kötüleşmiş", "etkisiz", "biraz etkili", "etkili", "oldukça etkili" arasında ayırım yapılmıştır.

Ayrıca hasta memnuniyeti 5 puanlık bir ölçek ile elde edilmiş ("memnun değil", "kısmen memnun değil", memnun ya da memnuniyetsiz değil", "genel olarak memnun", "memnun), istatistiksel olarak anlamlı derecede AETHOXYSKLEROL® % 0,5 lehine olduğu ortaya çıkmıştır.

EASI çalışması:

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada (EASI çalışması), AETHOXYSKLEROL® % 0,5 ile (ağsı venler, (n=94)), AETHOXYSKLEROL® % 1 ile (**retiküler varisler**, (n=86)), sodyum tetradesilsülfat %1 olarak bilinen ABD'de onaylanmış bir sklerozan ajan ile (her iki çeşit varis için AB pazarlama yetkisine göre kullanılan, n=105)), ya da plasebo olarak bir izotonik salin ile (aynı şekilde her iki çeşit varis için, (n=53)) toplam 338 hasta tedavi edilmiştir.

Primer sonlanım noktasının değerlendirilmesi için, uzman doktor ve iki kör deneyimli uzman, standart bir prosedüre göre 10x10 cm²'lik tedavi alanından alınan dijital görüntüleri, üç olası tedavi seansının sonundan 12 hafta sonra, aynı alanın tedaviden hemen önce alınan görüntüleri ile karşılaştırılmıştır. Verimlilik dijital görüntüler kullanılarak değerlendirilmiştir, 1= öncekinden daha kötü; 2= önceki ile aynı, 3= orta derecede iyileşme, 4= iyi iyileşme veya 5= tedavinin tam başarısı.

AETHOXYSKLEROL®'ün etkililiği $4,52 \pm 0,65$ olarak derecelendirilmiştir. Plasebo $2,19 \pm 0,41$ ile istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüdür ($p < 0,0001$). Sodyum tetradesilsülfat %1 ($4,47 \pm 0,74$) AETHOXYSKLEROL® ile benzer olarak derecelendirilmiştir. AETHOXYSKLEROL® ile tedavi edilen hastaların %95'inde, sodyum tetradesilsülfat %1 ile tedavi edilen hastaların %92'sinde, ancak plasebo ile tedavi edilen hastaların sadece %8'inde tedavinin başarısı, 4 veya 5 puanlık skor olarak belirlenmiştir (plaseboya göre fark $p < 0,0001$).

12 ve 26 haftadan sonra, hastalar memnuniyet derecelerini sınıflandırmıştır (1=hiç memnun değil, 2=memnun değil, 3=orta derecede memnun, 4=memnun, 5=çok memnun). İstatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,0001$) çoğu hasta sodyum tetradesilsülfat %1 (64%, 63%) ya da plasebo (13%, 11%) ile karşılaştırıldığında AETHOXYSKLEROL® (88%, 84%) ile memnun veya çok memnun kalmışlardır.

Lokal semptomların insidansı, örn. irritasyon, hiperpigmentasyon ve hematoma, sodyum tetradesilsülfat %1 ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu durum bu hastaların düşük memnuniyetinin nedenini açıklayabilir.

Pozoloji ile ilgili veriler, çeşitli polidokanol konsantrasyonları ile çalışmalar

Konsantrasyon kontrollü çalışmalarda, AETHOXYSKLEROL® % 0,25, % 0,5, % 1, % 2 ve % 3 etkililiği (varislerin çözünürlüğünü, makroskopik değerlendirme ve hasta değerlendirmesini içeren kompozit değerlendirme) çeşitli tiplerdeki varisler için 5 puanlık bir ölçek ile incelenmiş; kötüleşmiş, etkisiz, biraz etkili, etkili, oldukça etkili arasında ayırım yapılmıştır.

Küçük varisler

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 (18 hasta) ve % 1 (18 hasta) karşılaştırması:

İstatistiksel olarak anlamı bir farklılık yoktur.

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 (18 hasta) ve % 1 (19 hasta) karşılaştırması:

AETHOXYSKLEROL® % 1 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

Orta büyüklükteki varisler

AETHOXYSKLEROL® % 0,5 (26 hasta) ve % 1 (28 hasta) karşılaştırması:

AETHOXYSKLEROL® % 1 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

AETHOXYSKLEROL® % 1 (23 hasta) ve % 2 (24 hasta) karşılaştırması:

İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Büyük varisler

AETHOXYSKLEROL® % 2 (30 hasta) ve % 3 (26 hasta) karşılaştırması:

AETHOXYSKLEROL® % 3 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

37 mg ¹⁴C-lauromacrogol 400, altı sağlıklı deneğe yüksek oranda seyreltilmiş çözelti halinde, büyük safen vene uygulama yoluyla verilmiştir. Lauromacrogol 400'ün plazmada konsantrasyon-zaman seyri bifazik özellikte olmuştur. AUC_∞ değeri 3,16 µg x saat/ml'dir.

Bir başka çalışmada, varisli 6 hastada (çap > 3 mm) AETHOXYSKLEROL® % 3 tedavisinden sonra lauromacrogol 400 moleküllerinin plazma konsantrasyonları saptanmıştır. AUC_∞ değeri 6,19-10,90 µg x saat/ml'dir.

Dağılım:

Dağılım hacmi 17,9 l olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Klinik olmayan çalışmalar lauromacrogol 400'ün kısmen metabolize olduğunu göstermiştir. Ağırlıklı olarak, hepatik sitokrom P450 enzimleri farklı polimerizasyon derecesine sahip ürünlere veya metabolitlere parçalanır. Lauromacrogol 400, yağlı alkollere metabolize edilmiştir ve β-oksidasyona uğramıştır.

Eliminasyon:

Lauromacrogol 400 ve işaretli metabolitlerinin terminal eliminasyon yarı ömrü 4,09 saat olarak bulunmuştur. Total klerens ise 11,68 l/saattir. Uygulanan dozun % 89'u ilk 12 saat içerisinde kandan elimine edilmiştir.

Bir başka çalışmada, plazma yarı ömrü 0,94 – 1,27 saat, ortalama total klerens 12,41 l/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Lauromacrogol 400'ün farmakokinetik özellikleri doz doğrusallığı göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan deneylerinde, AETHOXYSKLEROL®'ün nispeten düşük bir akut toksisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında negatif kronotropik, inotropik ve dromotropik etkiler gözlenmiş ve kan basıncında düşüş saptanmıştır. Eş zamanlı olarak diğer lokal anestezikler verildiğinde ilave proaritmik etkiler gözlenmiştir. Tekrarlanan AETHOXYSKLEROL® uygulamasından sonra, araştırılan tüm türlerdeki bazı hayvanlarda bağırsaklarda, böbreküstü bezlerinde ve karaciğerde (tavşanlarda bunlara ek olarak böbreklerde) histolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Lauromacrogol 400, araştırılan tüm türlerde hematüriye neden olmuştur. 4 mg/kg vücut ağırlığı/gün ya da daha yüksek dozlarda, erkek sıçanlarda art arda 7 gün uygulamadan sonra karaciğer ağırlığında artış görülmüştür. 14 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozlarda ise ALAT/GPT ve ASAT/GOT aktivitesinde artış görülmüştür.

Mutajenisite:

Lauromacrogol 400 in vitro ve in vivo olarak kapsamlı testlere tabi tutulmuştur. Lauromacrogol 400'ün memeli hücrelerinde poliploidleri indüklediği bir in vitro test haricinde, tüm testlerin sonuçları negatif bulunmuştur. Bununla birlikte, tıbbi ürün talimatlara uyularak kullanıldığı takdirde, herhangi anlamlı bir klinik genotoksik potansiyel beklenmemektedir.

Üreme toksisitesi:

Lauromacrogol 400'ün birkaç hafta boyunca ya da organogenez esnasında her gün intravenöz uygulanması, sıçanlarda erkek ya da dişi fertilitesi ya da erken embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamıştır. Aynı zamanda sıçanlarda ya da tavşanlarda teratojenik etkileri indüklememiştir; fakat maternal toksik doz aralığında embriyotoksik ve fötotoksik etkiler (artan embriyo/fötal mortalitesi, fötal ağırlığının azalması) görülmüştür. Organogenez esnasında uygulama art arda 4 gün olacak şekilde aralıklarla sınırlandırıldığında, maternal toksik etki ya da embriyotoksik/fötotoksik etkiler ortaya çıkmamıştır (tavşanlarda). Gebeliğin geç döneminde ve emzirme döneminde annelerine iki günde bir intravenöz lauromacrogol 400 uygulanan sıçanlarda perinatal ve postnatal gelişim, davranış ve üremede herhangi bir bozulma olmamıştır. Lauromacrogol 400, sıçanlarda plasental bariyeri geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol % 96

Potasyum dihidrojen fosfat

Disodyum fosfat dihidrat (Avrupa Farmakopesi)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürüne ait geçimlilik çalışmaları olmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AETHOXYSKLEROL® kutuda, her biri 2 ml enjeksiyonluk çözelti içeren şeffaf tip I cam ampulde, tek nokta kırılmalı (OPC), kırılım noktası renkli 5 ampullük ambalajlar halinde kullanıma sunulmaktadır.

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

Bu ampul tek kullanımlıktır. Kullanımdan sonra kalan kısım atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Assos İlaç Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.
Ümraniye, İstanbul, Türkiye
Tel: (0216) 612 91 91
Faks: (0216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/749

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 28/12/2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

04/01/2019