

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Aterosklerol % 2 Enjeksiyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her 1 Enjeksiyonluk Çözelti (2 mL) 40 mg lauromacrogol 400 içerir.

Yardımcı maddeler

Etanol % 96	84 mg
Potasyum dihidrojen fosfat	1.70 mg
Disodyum fosfat dihidrat	4.80 mg
Yardımcı maddeler için, bakınız 6.1.	

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz ile çok açık yeşilimsi sarı renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tedavi edilecek varislerin büyüklüğüne bağlı olarak farklı ATEROSKLEROL konsantrasyonları gerekir.

ATEROSKLEROL orta büyüklükteki varislerin (örneğin koleteral varislerin) sklerozasyon ile tedavisi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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 ATEROSKLEROL içinde bulunur.

Gerçekte uygulanan dozlar genellikle belirtilen maksimum miktarların altındadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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.

Tedavi edilecek varislerin çapına bağlı olarak ATEROSKLEROL % 2 veya % 3 kullanılabilir. İlk tedavide sadece bir enjeksiyonla 0.5-1 mL ATEROSKLEROL % 2 veya % 3 uygulanmalıdır. Sonuca ve tedavi edilecek parçanın uzunluğuna bağlı olarak daha sonraki seanslarda, maksimum doz aşmamak şartıyla, her enjeksiyonda en fazla 2 mL olmak üzere birden fazla enjeksiyon uygulanabilir. Varislerin derecesi ve boyutuna bağlı olarak, 1-2 hafta aralıklarla birkaç tedavi seansının uygulanması gerekebilir.

Uygulama şekli:

ATEROSKLEROL, iğnenin venin içine sokulma şeklinden bağımsız olarak (yalnızca kanül ile hasta ayakta iken ya da enjeksiyona hazır bir şırınga ile hasta otururken) enjeksiyonlar yalnızca yatay konumdaki ya da yatay düzlemde yaklaşık 30-45° yükseltilmiş bacağa uygulanmalıdır. Tüm enjeksiyonlar dikkatlice intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Not:

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

ATEROSKLEROL 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 ulaşılabilecek bir yerde 30 dakika kadar yürümelidir. Kompresyon 3-5 hafta uygulanmalıdır. Yaygın varisler için, kısa traksiyon bandajları ile daha uzun bir kompresyon tedavisi önerilmektedir.

Bandajın özellikle kalça 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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği / Böbrek yetmezliği::

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ATEROSKLEROL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Lauromacrogol 400 veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Hareket edemeyen hastalarda,
- Şiddetli arteriyel oklüzif 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),
- Akut şiddetli sistemik hastalığı olan kişilerde (özellikle de tedavi edilmemişse)

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 çağrılmalıdır. 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.

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 ATEROSKLEROL'un miktarına ve konsantrasyonuna bağlı olarak uygulama yerine, mümkünse hiyalüronidaz ile birlikte 5 ila 10 mL serum fizyolojik enjekte edilir. Eğer hastada şiddetli ağrı varsa, bir lokal anestezik (adrenalinatsız) enjekte edilebilir.

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.

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

- Bacak ödemi (eğer kompresyon etkili olmuyorsa),
- Ateşli durumlar,
- Tedavi bölgesinde enflamatuvar deri hastalığı,
- Mikroanjiyopati ya da nöropati semptomları,
- Azalmış mobilite,
- Bronşiyal astım ya da alerjiye karşı kuvvetli yatkınlık,
- Genel sağlık durumunun çok kötü olması.

ATEROSKLEROL az miktarda her 2 mL’lik dozunda 100 mg’dan daha az etanol (alkol) içerir. Bu açıklama, üründe az seviye alkol olması ile ilgili endişe taşıyan ebeveyn ve çocukların endişelerini gidermek içindir.

ATEROSKLEROL her 2 mL’lik dozunda 1 mmol (39 mg)’dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında “potasyum içermez”.

ATEROSKLEROL her 2 mL’lik dozunda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ATEROSKLEROL'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiş, fakat teratojenik potansiyel gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

ATEROSKLEROL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda lauromacrogol 400'ün anne sütüne geçme olasılığıyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Emzirme döneminde sklerozasyon 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 (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ATEROSKLEROL'un taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir olumsuz etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır:

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

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Kardiyak arrest, palpasyonlar

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Neovaskülarizasyon, hematom

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, öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Tat duyusu değişikliği, bulantı

Deri 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 yerinde gözlenen durumlar

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

Yaygın olmayan: Nekroz, endürasyon, şişme

Çok seyrek: Pireksi, yüzde kızarıklık, asteni, kırıklık

Araştırmalar

Çok seyrek: Anormal kan basıncı,

Yaralanma ve zehirlenme

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: 0 312 218 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lokal enjeksiyonla uygulanan sklerozan ajan

ATC kodu: C05BB02

Etki mekanizması: Lauromacrogol 400, konsantrasyon ve hacme bağlı olarak kan damarlarının endoteline hasar verici bir etkiye sahiptir. Ayrıca, lokal anestezik etkisi de vardır.

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

Lauromacrogol 400, duyuşal sinir liflerinin ileti kapasitesinin yanı sıra, terminal duyuş organlarının (reseptörler) uyarılabilirliğini de lokal ve geri dönüşümlü olarak baskılamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: 37 mg¹⁴ C-Lauromacrogol 400, altı sağlıklı deneşe yüksek oranda seyreltilmiş çözelti halinde, büyük safenöz 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) ATEROSKLEROL %3 tedavisinden sonra ana lauromacrogol 400 moleküllerinin plazma konsantrasyonları saptanmıştır. AUC_{∞} değeri 6.19-10.90 $\mu\text{g} \times \text{saat/mL}$ 'dir.

Dağılım: Dağılım hacmi 17.9 l olarak bulunmuştur.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan deneylerinde, ATEROSKLEROL'un 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 ATEROSKLEROL 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 sınırlandığında, 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

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ATEROSKLEROL her biri 2 mL enjeksiyonluk çözelti içeren 5 ampullük (hidrolitik sınıf 1 cam) ambalajlar halinde sunulmaktadır

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Cey Farma İlaç Medikal İnşaat Ticaret Ltd. Şti.

Sağlık 1 Sokak No 36/7 Yenışehir 06420 Ankara

Tel: 0312 430 54 70 - Faks: 0312 430 54 72

E-posta: ceyfarma@ceyfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2018 / 44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ