

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VARİKANOL %0.5 enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul (2 ml);

Lauromakrogol 400 (Polidokanol).....10 mg

Yardımcı madde(ler):

Etanol %96.....84 mg

Potasyum dihidrojen fosfat.....0,86 mg

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat.....2,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksizden çok açık yeşilimsi sarı renkte çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tedavi edilecek varislerin büyüklüğüne bağlı olarak farklı VARİKANOL konsantrasyonları gerekir.

VARİKANOL 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 lauromakrogol 400 dozu aşılmamalıdır.

70 kg ağırlığındaki bir hasta için, toplam 140 mg'a kadar lauromakrogol 400 enjekte edilebilir. 140 mg lauromakrogol 400, 28 ml VARİKANOL 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. Yanıtı 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 VARİKANOL intravasküler olarak enjekte edilmelidir.

Uygulama şekli:

Enjeksiyonlar yalnızca yatay konumdaki ya da yatay düzlemden yaklaşık 30-45° yükseltilmiş bacağa 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.

VARİKANOL 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 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

VARİKANOL aşağıdaki durumlarda varislerin sklerizasyon ile tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır:

- Lauromakrogol 400 veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Akut şiddetli sistemik hastalığı olan kişilerde (özellikle de tedavi edilmemişse),
- 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).

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,
- Mikroanjyopati 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 blokörlerle ya da ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleriyle tedavi, kardiyovasküler etkileri nedeniyle, anafilaktik şok için uygulanan acil durum prosedürlerini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.9).

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

VARİFİX potasyum içerir; fakat bu değer her bir ampulde 1 mmol (39 mg)'den düşüktür, yani esasında "potasyum içermez".

VARİFİX 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

Lauromakrogol 400 bir lokal anesteziiktir. Diğer anesteziiklerle kombinasyon halinde kullanıldığı takdirde, bu anesteziiklerin 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.

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

Gebelik dönemi

VARİKANOL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

VARİKANOL'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 lauromakrogol 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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, dünya çapında lauromakrogol 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 VARİKANOL 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 edilmiyor).

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 hastalıklar

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, endürasyon, 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: 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.

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 anestezi 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 VARİKANOL'ün 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 anestezi (adrenalinli) enjekte edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lokal enjeksiyonla uygulanan sklerozan ajan

ATC kodu: C05BB02

Etki mekanizması:

Lauromakrogol 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 pariyetal kan pıhtısının rekanalizasyonunu önlemektedir. Bu, hedeflenen fibröz dokuya dönüşümü ve dolayısıyla da sklerozu sağlamaktadır.

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

Klinik çalışmalar

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

Sodyum tetradesilsülfat ile karşılaştırılması:

%0,5 Lauromakrogol 400 için toplam 51 hastada sodyum tetradesilsülfat ile karşılaştırıldığı, ABD'deki iki benzer çalışmadan elde edilen sonuçlar mevcuttur. Küçük varislerin (<1 mm) resolüyonu ile ilgili olarak, her iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

%0,5 Lauromakrogol 400 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, %0,5 lauromakrogol 400 (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 %0,5 lauromakrogol 400 lehine olduğu ortaya çıkmıştır.

EASI çalışması:

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada (EASI çalışması), %0,5 lauromakrogol 400 ile (ağsı venler, (n=94)), %1 lauromakrogol 400 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.

Lauromakrogol 400'ün etkililiği 4,52 ± 0,65 olarak derecelendirilmiştir. Plasebo 2,19 ± 0,41 ile istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötüdür (p<0,0001). Sodyum tetradesilsülfat %1 (4,47 ± 0,74) lauromakrogol 400 ile benzer olarak derecelendirilmiştir. Lauromakrogol 400 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 lauromakrogol 400 (%88, %84) ile memnun veya çok memnun kalmışlardır.

Lokal semptomların insidansı, ör. 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, luromakrogol 400 %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

Lauromakrogol 400 %0,5 (18 hasta) ve %1 (18 hasta) karşılaştırması:

İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Lauromakrogol 400 %0,5 (18 hasta) ve %1 (19 hasta) karşılaştırması: ,

Lauromakrogol 400 %1 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

Orta büyüklükteki varisler

Lauromakrogol 400 %0,5 (26 hasta) ve %1 (28 hasta) karşılaştırması:

Lauromakrogol 400 %1 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

Lauromakrogol 400 %1 (23 hasta) ve %2 (24 hasta) karşılaştırması:

İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Büyük varisler

Lauromakrogol 400 %2 (30 hasta) ve %3 (26 hasta) karşılaştırması:

Lauromakrogol 400 %3 istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

37 mg ¹⁴C-lauromakrogol 400, altı sağlıklı deneğe yüksek oranda seyreltilmiş çözelti halinde, büyük safen vene uygulama yoluyla verilmiştir. Lauromakrogol 400'ün plazmada konsantrasyon-zaman seyri bifazik özellikte olmuştur. AUC_∞ değeri 3,16 mcg x saat/mL'dir. Bir başka çalışmada, varisli 6 hastada (çap>3 mm) %3 lauromakrogol 400'ün tedavisinden sonra lauromakrogol 400 moleküllerinin plazma konsantrasyonları saptanmıştır. AUC_∞ değeri 6,19-10,9 mcg x saat/mL'dir.

Dağılım:

Dağılım hacmi 17,9 L olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Lauromakrogol 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:

Lauromakrogol 400'ün farmakokinetik özellikleri doz doğrusallığı göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan deneylerinde, lauromakrogol 400'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 anestezipler verildiğinde ilave proaritmik etkiler gözlenmiştir. Tekrarlanan lauromakrogol 400 uygulamasından sonra, araştırılan tüm türlerdeki bazı hayvanlarda bağırsaklarda, böbreküstü bezlerinde ve karaciğerde (tavşanlarda bunlara ek olarak böbreklerde) histolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Lauromakrogol 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:

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

Üreme toksisitesi:

Lauromakrogol 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/föetal mortalitesi, föetal 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 lauromakrogol 400 uygulanan sıçanlarda perinatal ve postnatal gelişim, davranış ve üremede herhangi bir bozulma olmamıştır. Lauromakrogol 400, sıçanlarda plasental bariyeri geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol %96

Potasyum dihidrojen fosfat

Disodyum hidrojen 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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ampul tek kullanımlıktır. Kullanımdan sonra kalan kısım atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VARIKANOL, 2 mL çözelti içeren 2 mL kapasiteli tip I renksiz 5 adet cam ampul içerisinde pazarlanmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ