

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENORUTON FORTE 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 500 mg okserutin içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oral uygulama için yeşilimsi-sarı, benekli, yuvarlak bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VENORUTON FORTE aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Kronik venöz yetmezliğe eşlik eden ödem ve semptomların (ağrılı, yorgun, şiş, ağır bacaklar, kramplar, parestezi gibi) hafifletilmesinde
- Postflebitik sendrom, beslenme bozuklukları, varikoz dermatitler ve varikoz ülserlerde
- Skleroterapi ve varis egzersizinde yardımcı ilaç olarak
- Hemoroid semptomları (ağrı, eksudasyon, kaşıntı ve kanama) ve komplikasyonlarında
- Gebeliğin 4. ayından itibaren olmak üzere, gebelik sırasında görülebilen venöz yetmezlik ve hemoroidlerde
- Diyabete, hipertansiyona ve ateroskleroza eşlik eden retinopatilerde yardımcı tedavi olarak ve amaurosis fugax ataklarının önlenmesinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik venöz yetmezlik ve komplikasyonlarında:

Yemeklerle birlikte günde 2 defa 1 VENORUTON FORTE tablettir.

Semptomlar genellikle 2 hafta içerisinde düzelir. Bu doza, belirtiler ve ödem tamamen kayboluncaya kadar devam edilmesi önerilir. Daha sonra tedaviye ara verilebilir. Sağlanmış olan düzelme, tedavi durdurulduktan sonra en az 4 hafta devam eder.

Semptomlar tekrarlayacak olursa, yukarıda belirtilen dozlar yeniden uygulanır.

Retinal damar hastalıkları:

En iyi sonuçlar, günde 1-2 g'a kadar yükselebilen, yemeklerle birlikte günde 2 defa 1 veya 2 tablet VENORUTON FORTE'a eşdeğer dozlarla alınmıştır.

Uygulama şekli

VENORUTON FORTE yemeklerle birlikte, yeterli miktarda su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan özel tolerabilite çalışmalarında önemli bir intolerans bulgusuna rastlanmamıştır.

VENORUTON FORTE'un kalp, böbrek ve karaciğer hastalıklarına bağlı olarak, alt kol ve bacaklarında ödem olan hastalarda etkinliği kanıtlanmadığından bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

VENORUTON FORTE'un çocuklarda kullanımı araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda yapılan özel tolerabilite çalışmalarında önemli bir intolerans bulgusuna rastlanmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

VENORUTON FORTE, okserutine, diğer rutozitlere veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir. Ayrıca hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya yaşlılarda yapılan özel tolerabilite çalışmalarında, önemli bir intolerans bulgusuna rastlanmamıştır.

VENORUTON FORTE'un kalp, böbrek ve karaciğer hastalıklarına bağlı olarak, alt kol ve bacaklarında ödem olan hastalarda etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda VENORUTON FORTE kullanılması önerilmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bugüne kadar herhangi bir ilaç etkileşimi kaydedilmemiştir.

Okserutinün varfarin grubu antikoagülanlarla etkileşmediği gösterilmiştir.

Okserutin, rutin ve kersetin türevidir (eser miktarlarda). Kersetinin insanda hepatic CYP3A'yı ve sulfotransferazı in vivo değil ancak in vitro inhibe ettiği gösterilmiştir. Rutinin karaciğer enzimleri üzerine herhangi bir inhibitör etkisi gösterilmemiştir. Buna dayanılarak okserutinün farmakolojik olarak diğer aktif maddelerin metabolizması üzerine engelleyici ya da inhibe edici etkileri olmayacağı kabul edilmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

22 farklı klinik çalışmada toplam 1431 gebe kadın okserutin ile tedavi edilmiştir. Çalışmaların çoğunluğunda günlük doz 600–1500 mg olmakla birlikte, 300 – 3000 mg aralığında olmuştur. Çalışmaların çoğunluğunda tedavi süresi 2–4 hafta olup, iki çalışmada beş ve altı aya kadar devam etmiştir. Bu çalışmalarda okserutin alımına bağlı herhangi bir fetal anormalliğe rastlanmamıştır.

Gebelik Dönemi

VENORUTON FORTE gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Genel güvenlilik önerileri doğrultusunda okserutin, gebeliğin ilk 3 ayı süresince kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi

Okserutinün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar okserutinün eser miktarlarda sütle atıldığını göstermiştir.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

VENORUTON FORTE'un üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi yoktur (bkz; bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

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, anafilaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Yüzde ve boyunda kızarma

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Gastrointestinal bozukluklar, flatulans, diyare, karın ağrısı, mide rahatsızlıkları, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Yorgunluk

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda kullanımına dair hiçbir olgu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik vazoprotektifler (bioflavonoid)

ATC kodu: C05CA54

Etki mekanizması:

Okserutin'in farmakodinamik etkileri farklı in vitro ve in vivo çalışmalar ile gösterilmiştir. Okserutin'in hücre seviyesinde, vasküler duvarı, aktive olmuş kan hücrelerinin oksidatif saldırısından koruma yeteneği ve kapiller endoteli ve venüllere olan afinitesi gösterilmiştir.

Sağlıklı gönüllüler veya kronik venöz yetmezlik hastaları ile yapılan çalışmalarda okserutin'in aşağıdaki farmakodinamik etkileri gözlenmiştir:

- Kapiler permeabilitede azalma
- Venö-arteryel refleksin restorasyonu

- Venöz geri dolun zamanında artış
- Transkutanöz oksijen geriliminde artış.

Tüm bu etkiler okserutin mikrovasküler endotel üzerindeki, ödemin azalması ile sonuçlanan primer etkisi ile uyumludur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Okserutin standart bileşimi, hidroksietil substituentleri açısından farklılık gösteren mono-okserutin, di-okserutin, tri-okserutin ve tetra-okserutin'den oluşur.

Emilim

¹⁴C ile işaretli okserutin, oral yoldan verildikten sonra, pik plazma seviyelerine yaklaşık 2-9 saat sonra ulaşılır. Plazma seviyeleri 40 saate kadar kademeli bir hızla düşer, daha sonra düşüş çok yavaştır. Bu gözlem ve i.v. uygulama sonrası elde edilen sonuçlar okserutin dokulara (özellikle damar endotelyumuna) dağıldığını göstermektedir. Buradan kademeli olarak ve yavaşça tekrar sirkülasyona geçer.

Dağılım

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 27-29'dur.

Hayvan deneylerinde okserutin kan-beyin engelini geçmediği gösterilmiştir. Oral veya i.v. dozları takiben plasentadan geçişi minimumdur; sadece sıçanlar ve fare fetuslarında belli belirsiz miktarlarda bulunmuştur. Benzer şekilde sadece emziren sıçanların sütünde gözlenmiştir.

Biyotransformasyon

Okserutin, oral uygulama sonrasında ana metabolizasyon yolu hepatik O-glukuronidasyondur. Okserutin eliminasyonunun safra yolağı ve glukuronat metabolitleri insanlarda saptanmıştır. ¹⁴C ile işaretli okserutin ile laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda, O-glukuronidasyona ek olarak okserutin glikozit bağı ayrılmış ve mono-okserutin merkez halkası bölünmüştür.

Eliminasyon

Okserutin ve metabolitleri safra ve böbrek yoluyla atılır. Böbrek yoluyla atılım 48 saat içinde tamamlanır. Okserutin ana bileşeni olan tri-okserutin ortalama terminal yarı ömrü 13,5–25,7 saat aralığında, ortalama 18.3 saattir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Okserutin, güvenlilik farmakolojisi, tek-doz toksisitesi, tekrarlayan-doz toksisitesi, genotoksisite, onkojenik potansiyel, üreme toksisitesi ve lokal tolerans açılarından araştırılmıştır. Klinik öncesi veriler, klinik açıdan belirgin toksik özelliği olmadığını, iyi tolere edildiğini, çok düşük bir toksikolojik riski ve insanlar için özel tehlike oluşturmadığını ortaya koymuştur.

Tek doz toksisitesi

Çeşitli hayvan modellerinde yapılmış akut toksisite testlerinde okserutin fazlasıyla yüksek dozlarda bile iyi tolere edilmiştir.

Oral uygulama sonrasında LD₅₀ tayin edilememiştir (> 5000 mg/kg). 5000 mg/kg dozlarda bile toksisite bulgusu gözlenmemiştir.

Farelerde ve sıçanlarda 1000 mg/kg'ın oldukça üzerindeki intravenöz uygulamalar iyi tolere edilmiştir. Yalnızca sıçanlarda toksisite bulguları gözlenmiştir. Bu bulgular aktivitede azalma, ataksi ve dispne gibi hafif ve spesifik olmayan belirtileri içermektedir.

5000 mg/kg dozda intravenöz uygulama köpeklerde benzer sonuçlara neden olmuştur.

Tekrarlayan doz toksisitesi

Sıçanlarda 90 günlük ve köpeklerde 30-90 günlük subakut toksisite çalışmalarında okserutine bağlı spesifik toksik bulgu ve belirtiler gözlenmemiştir. Spesifik organotoksik özelliklere ait belirti bulunmamıştır.

Fareler ve sıçanlarda 52 haftalık kronik toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Farelerde 5000 mg/kg/gün dozlarda okserutine bağlı herhangi bir patolojik değişiklik bulunmamıştır. Sıçanlarda 2700 mg/kg/gün dozda kronik uygulama, yüksek dozun sonuçları olduğu düşünülen, besin alımında azalma, kilo alımında azalma ve 900 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda hematokrit ve hemoglobin değerlerinde hafif düşüşler gibi hafif, spesifik olmayan toksisite bulguları ile sonuçlanmıştır. En yüksek doz seviyesinde bile net bir sistemik toksisite kanıtı olmamıştır. Organotoksik etki gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

Yakın zamanda elde edilen veriler, sıçanlar ve farelerde yapılan ICH-uyumlu üreme toksisitesi çalışmaları, okserutinin, fertilité, embriyonik ve fetal gelişim veya doğum öncesi/sonrası etkilerinin olmadığını göstermiştir.

Okserutin ile tedavi edilen sıçanların yavrularında üreme performansı veya davranışı ile ilgili bir etki görülmemiştir.

Mutajenik potansiyel

Okserutinin mutajenik potansiyeli *in vitro* testlerle incelenmiştir: Ames testi, spesifik Locus Mutasyon testi, Kromozom Sapkınlık testi, hücre dönüşüm testi ve *in vivo* test (Mikroçekirdek testi)

Okserutinin mutajenik ya da hücre dönüştürücü özellikleri olduğuna dair herhangi bir bulgu yoktur.

Onkojenik/karsinojenik potansiyel

Okserutinin onkojenik/karsinojenik potansiyeli üzerinde düzenli çalışmalar yürütülmemiştir.

Genotoksik potansiyel üzerine çalışmalar okserutinin mutajenik ve hücre-transforme edici etkisinin olmadığını göstermiştir. Ayrıca kemirgenlerde 52 haftalık kronik tedavi çalışmalarında hiperplastik, displastik, dejeneratif veya neoplastik etki gözlenmemiştir.

Lokal toksisite

Yaban domuzlarında yapılan maksimizasyon testinin sonuçlarına göre okserutin hassaslaştırıcı veya irite edici etkiler göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogol 6000

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Rutubetten korunmalıdır. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC blister ambalajlarda 30 ve 60 adetlik kutularda

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

Tel : +90 216 560 10 00

Faks : +90 216 482 64 06

8. RUHSAT NUMARASI

10.07.2002-200/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10. 07. 2002

Son ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ