

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**ВЕНОРУТОН 300 mg Капсули, твърди**  
**VENORUTON® 300 mg Capsules, hard**

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ ..... 2233 ..... 10.06.08

Одобрено: N=3/21-07-2008

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно действащо вещество: O-(β-hydroxyethyl)-rutosides (съкратено HR).

Една капсула ВЕНОРУТОН съдържа 300 mg O-(β-hydroxyethyl)-rutosides.

Помощни вещества: за пълния списък с помощни вещества, вижте т.6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Непрозрачни, бежово-жълти, твърди желатинови капсули за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

- 4.1.1. За облекчаване на отока и свързаните с хроничната венозна недостатъчност (ХВН) симптоми като умора, тежест, подуване и болки в краката, крампи, парестезии, "непочиващи крака");
- 4.1.2. Като допълваща терапия към еластично компресионни чорапи;
- 4.1.3. За облекчаване симптомите при хемороиди;
- 4.1.4. Лимфоедема и диабетна ретинопатия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Хронична венозна недостатъчност (ХВН) и нейните усложнения

Серии от проведени изследвания с дози между 500 и 2000 mg HR дневно за периоди от 1 до 3 месеца показват следното оптимално дозиране:

Начална дозировка: 1 капсула 300 mg 2-3 пъти на ден. Тази доза трябва да се поддържа до пълното изчезване на симптомите и на отока. Обикновено облекчаване на симптомите се чувства в рамките на 2 седмици. Може да се продължи с поддържаща терапия - със същата доза или с минимална поддържаща доза 500-600 mg HR дневно, т.е. 1 капсула два пъти дневно. След пълно облекчаване на симптомите и отока лечението може да бъде спряно, като при повторна симптоматика може да се поднови със същата доза или с минимална поддържаща доза 500-600 mg HR дневно.

Хемороиди



В четири клинични изпитвания ефекта от HR лечението с цел облекчаване хемороидалните симптоми беше изследван при дози от 600mg, 1000mg или 1800mg дневно. Продължителността на лечението беше между 1 и 4 седмици. При всички посочени изпитвания при HR лечението беше наблюдавано намаляване тежестта на симптомите (болка, кръвене, сърбеж) и подобряване проктоскопската картина на ректалната мукоза. Дозировката прилагана по време на клиничните изпитвания е съответстваща на препоръчаната по-горе дозировка при ХВН и нейните усложнения.

#### Диабетна ретинопатия

В две двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания ефекта от HR лечението беше проследен при 60 пациенти, страдащи от диабетна ретинопатия. Пациентите бяха лекувани в продължение на 2 месеца с 2400mg HR/ден. Резултатите показаха, че HR лечението води до статистически значимо намаляване на ретинния васкуларен пермеабилитет.

Препоръчителната доза е между 1800 и 3000mg HR/ден.

#### Лимфоедема

Ефектът на HR лечението при лимфоедема на ръцете или краката беше установен в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, крос-овър клинично изпитване върху 40 пациенти. Пациентите бяха третирани с дневна доза от 3000mg HR в продължение на 6 месеца. HR лечението имаше за резултат намаляване обема и обиколката на крайниците, понижение на високата температура на кожата и повишаване мекотата на крайниците. Препоръчителната дозировка е 3000mg HR/ден.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към някоя от съставките.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациенти, имащи оток на долните крайници в резултат на сърдечни, бъбречни или чернодробни болести, не трябва да използват ВЕНОРУТОН защото той не е ефективен при тези индикации.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма известни. О-( $\beta$ -hydroxyethyl)-rutosides не влизат във взаимодействие с варфаринови антикоагуланти. Съставките на HR се получават от рутин и кварцетин (последните могат да присъстват като следи). Доказано е, че кварцетинът инхибира човешкия чернодробен CYP3A и сулфотрансферазата *in vitro*, но не и *in vivo*. Няма установена инхибираща способност на рутин върху чернодробните ензими. Затова се предполага, че орално приетият HR не проявява инхибиращи ефекти, нито влияе върху метаболизма на други фармакологично активни вещества.

### **4.6. Бременност и кърмене**

В 22 различни клинични проучвания са третирани общо 1431 бременни жени с HR. Дневната доза в повечето изследвания е 600-1500 mg с диапазон от 300 mg до 3000 mg.

Продължителността на лечението при повечето проучвания е между две и четири седмици и до пет и шест месеца (в две от изследванията). В тези проучвания не са регистрирани никакви фетални увреждания, които биха могли да бъдат свързани с приема на HR. Въпреки това се препоръчва в



съответствие с общата клинична практика да не се използва HR през първите три месеца на бременността.

При изследвания върху животни са открити следи във фетуса и кърмата. Тези минимални количества HR не са от клинично значение.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма известни

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

4.8.1. Нарушения на имунната система:

4.8.1.1. *Много редки (<1/10 000):* анафилактичен шок, анафилактоидни реакции, реакции на свръхчувствителност.

4.8.2. Нарушения на нервната система:

4.8.2.1. *Много редки (<1/10 000):* замаяност, главоболие

4.8.3. Нарушения в сърдечно-съдовата система

4.8.3.1. *Много редки (<1/10 000):* енхизома

4.8.4. Нарушения на гастроинтестиналния тракт:

4.8.4.1. *Редки (>1/10 000<1/1000):* гастроинтестинално разстройство, флатуленция, диария, абдоминална болка, стомашен дискомфорт, диспепсия

4.8.5. Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

4.8.5.1. *Редки (>1/10 000<1/1000):* обрив, сърбеж, уртикария

4.8.6. Общи нарушения:

4.8.6.1. *Много редки (<1/10 000):* умора

#### **4.9. Предозиране**

Не са наблюдавани случаи на предозиране с поява на симптоматика.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Системен вазопротектор (bioflavonoids) /ATC код: C05CA04

Фармакодинамичните ефекти на HR са демонстрирани в различни *in vitro* и *in vivo* проучвания. Показана е способността на HR на клетъчно ниво да защитава съдовата стена от окислителната атака на активираните кръвни клетки и афинитета му (на HR) към ендотела на капилярите и венулите.

В проучвания при здрави индивиди и пациенти, страдащи от ХВН, са демонстрирани следните фармакодинамични ефекти на HR:

- намаляване на капилярната пропускливост
- възстановяване на вено-артериолния рефлекс
- повишаване на времето за повторно напълване на вените
- повишаване на транскутанното налягане на кислорода



Всички тези ефекти са в съответствие с първичния ефект на HR – локализация в микроваскуларния ендотел и последващо намаляване на отока.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

Стандартизираната смес на HR се състои от моно-HR, ди-HR, три HR, и тетра-HR, които се различават по броя на хидроксиетилите си заместители.

След орално приложение на <sup>14</sup>C-HR максимални плазмени нива се откриват след 2-9 часа. Плазмената концентрация спада прогресивно в рамките на 40 часа, след което понижението е много бавно. Това наблюдение, както и резултатите, получени след интравенозно приложение, показват, че HR се разпределя в тъканите (главно в ендотела на съдовете), от които прогресивно и бавно се освобождава обратно в кръвообращението. Свързването на плазмените протеини е 27-29%. Главният метаболитен път на HR след орален прием е чернодробно 0-глюкурониране. Билиарният път на елиминацията на HR и неговите глюкуронирани метаболити е потвърден при човека. Проучванията с <sup>14</sup>C-HR върху лабораторни животни демонстрират, че в допълнение към 0-глюкуронизацията настъпва късане на гликозидната връзка на HR и разцепване на централния пръстен на моно-HR. HR и неговите метаболити се екскретират по билиарен път и чрез урината. Пълна елиминация чрез урината се достига след 48 часа. Времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ) на главния компонент на HR - три-HR, е 18.3 часа в диапазона от 13.5 до 25.7 часа. Експериментите с животни показват, че HR не преминава кръвно-мозъчната бариера. Преминаването на HR през плацентарната бариера след перорално или интравенозно приложение е минимално - само краткотрайни следи са открити във фетуса при плъхове и мишки. Също така са намерени следи в млякото на плъхове в периода на лактация.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Провеждани са изследвания с HR за безопасна фармакология, еднократна токсична доза, повторна токсична доза, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност, както и за локална поносимост. Предклиничните данни показват почти пълно отсъствие на клинично значими токсикологични свойства и наличие на благоприятна поносимост посочвайки много нисък токсикологичен и никакъв особен риск за хората.

### Еднократна токсична доза

При изследване на острата токсичност върху различни лабораторни животни е установено, че HR се понася добре, дори в извънредно големи дози. LD<sub>50</sub> след орално приложение не може да бъде отчетена (> 5000 mg/kg ж.т.). Не са открити признаци на токсичност дори при 5000 mg/kg ж.т. Толерансът при интравенозно приложение при мишки и плъхове е добър при доза над 1000 mg/kg ж.т. Признаци на токсичност включващи слаби и неспецифични симптоми, като понижена активност, атаксия и диспнея, могат да бъдат открити само при плъхове. Интравенозното приложение на 5000 mg/kg ж.т. предизвиква подобни прояви при кучета.

### Повторна токсична доза



При изследване на субакутната токсичност за период от 90 дни при плъхове и от 30 до 90 дни при кучета не са отчетени никакви специфични признаци и симптоми на токсичност, които биха могли да са свързани с HR. Не са открити индикации за специфични органотоксични (отнасяния) свойства. Изследвания за хронична токсичност над 52 седмици са провеждани при мишки и плъхове. При мишки с дози 5000 mg/kg ж.т. дневно не са открити никакви патологични изменения, които биха могли да се дължат на HR. При плъхове резултатите от хронично приложение на повече от 2700 mg/kg ж.т. дневно са слаби, неспецифични признаци на токсичност, като намален прием на храна, редуциране на телесното тегло и слабо понижение на хематокрита и хемоглобина при дози над 900 mg/kg ж.т., за които се смята, че се дължат на високата доза. Дори при най-високата приложена доза няма ясни данни за системна токсичност. Не са открити органотоксични действия.

#### Репродуктивна токсичност

Последните резултати, получени от ICH-съобразени изследвания за репродуктивната токсичност при плъхове и зайци, не показват ефекти на HR върху фертилитета, ембрионалното и феталното развитие или върху пери- и постнаталната фаза на репродуктивния цикъл.

Няма никакви ефекти върху репродуктивната способност или поведение в потомството на плъховете, третирани с HR.

#### Мутагенен потенциал

Мутагенният потенциал на HR е изследван реално в in vivo тестове: Ames test, Specific Locus Mutation test, Chromosome Aberration Test, Cell Transformation test, in vivo проби (Micronucleus test).

Няма данни за свойства на HR, предизвикващи мутации или клетъчни трансформации.

#### Карциногенен потенциал

Не са провеждани системни изследвания за карциногенни свойства на HR.

Въпреки това проучванията на генотоксичния потенциал не показват мутагенни ефекти или ефекти на клетъчни трансформации, предизвикани от HR. При хроничното третиране на гризачи в продължение на 52 седмици не се установяват признаци на хиперпластични, диспластични, дегенеративни или неопластични действия.

#### Локална токсичност

Съобразно резултатите от Maximization теста при морски свинчета HR не показва ефекти на чувствителност или дразнене.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Макрогол 6000, желатин, жълт железен оксид CI 77492 (E172), титаниев диоксид CI 77891 (E 171). В случай на печат върху капсулата – черен железен оксид E172.

### **6.2. Несъвместимости**

Няма известни.

### **6.3. Срок на годност**



5 години.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

- Да се пази от влага.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Полипропиленови шишета от PVC или PVC/PVDC, или PVC/PE/PVDC блистери от 20, 50, 60, 100, 300 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при употреба и изхвърляне**

Дръжте всички лекарства далеч от достъпа на деца.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Consumer Health GmbH, 81379 München, Германия

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И РЕГИСТРАЦИОНЕН № В БЪЛГАРИЯ**

- II-10136/10.12.2004
- 9900334

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

8.Октомври.1974

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2008 г.

