

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VESSEL DUE F, 250 LSU, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 250 LSU sulodeksydu (*Sulodexidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 0,26 mg etylu parahydroksybenzoesu sodowego (E 215) oraz 0,13 mg propylu parahydroksybenzoesu sodowego (E 217).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Ceglastoczerwone, owalne kapsułki zawierające białą do szarej zawiesinę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u osób dorosłych:

- Leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylniej;
- Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej;
- Leczenie objawowe przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a);
- Przedłużona wtórna profilaktyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3 do 12 miesięcy) z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej;
- Leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie objawowe pierwotnej i wtórnej przewlekłej niewydolności żylniej:
2 kapsułki (500 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami.

Leczenie owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej:
1 ampułka (600 LSU) raz na dobę domięśniowo przez 20 dni, następnie 2 kapsułki (500 LSU) dwa razy na dobę między posiłkami przez 30-70 dni.

Leczenie objawowe przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych o umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a):
1 ampułka (600 LSU) raz na dobę domięśniowo przez 20 dni, następnie 2 kapsułki (500 LSU) dwa razy na dobę między posiłkami przez 6 miesięcy.

Przedłużona wtórna profilaktyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, którzy zakończyli

standardowe leczenie przeciwzakrzepowe (3 do 12 miesięcy) z powodu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej:

2 kapsułki (500 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami.

Leczenie twardych wysięków u pacjentów z nieproliferacyjną łagodną do umiarkowanej retinopatią cukrzycową:

1 kapsułka (250 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VESSEL DUE F u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, heparynę lub heparynoidy.

Skaza krwotoczna i choroby przebiegające z krwawieniami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ze względu na właściwości farmako-toksykologiczne sulodeksydu, produkt nie wymaga szczególnych środków ostrożności w czasie jego stosowania. Jednakże, podczas jednoczesnego podawania leków przeciwzakrzepowych niezbędne jest okresowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Etylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 215) oraz propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 217)

Produkt leczniczy VESSEL DUE F zawiera etylu parahydroksybenzoesan (w postaci soli sodowej) oraz propylu parahydroksybenzoesan (w postaci soli sodowej) i dlatego może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód

Produkt leczniczy VESSEL DUE F zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania (kapsułka miękka), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

Sulodeksyd ma budowę cząsteczkową zbliżoną do heparyny, dlatego może nasilać działanie podawanej jednocześnie heparyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania sulodeksydu u kobiet w ciąży są ograniczone (mniej niż 300 udokumentowanych przypadków).

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania na toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VESSEL DUE F podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sulodeksyd i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego lub mleka zwierząt. Jednakże dane dotyczące innych glikozaminoglikanów wskazują, że nie są one wydzielane do mleka zwierząt.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt.

Produkt leczniczy VESSEL DUE F nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płodność kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy VESSEL DUE F nie ma wpływu lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz reakcji skórnych. Są one w większości odwracalne.

Mogą się pojawiać krwawienia w różnych miejscach, włączając krwawienia w obrębie żołądka, krwiotłucie, zbyt częste miesiączkowanie, szczególnie w przypadku współwystępowania innych czynników ryzyka.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie badań klinicznych oraz takie, które obserwowano po wprowadzeniu produktu na rynek wymienione zgodnie z konwencją MedDRA, w kolejności zmniejszającego się nasilenia, tam, gdzie to możliwe.

Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z klasami częstości według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zaburzenia metabolizmu białek osocza
Zaburzenia psychiczne			Derealizacja
Zaburzenia układu nerwowego		Utrata przytomności, ból głowy	Napad padaczkowy, drżenie
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe			Nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwiotłucie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból w nadbrzuszu	Krwawienie w obrębie żołądka	Smołowate stolce, wymioty, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, dyspepsja, nudności,

			uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Pokrzywka, wyprysk	Obrzęk naczynioruchowy, rumień, plamica, wybroczyny, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwężenie szyi pęcherza moczowego, dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zbyt częste miesiączkowanie, obrzęk i rumień w obrębie genitaliów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe	Ból klatki piersiowej, ból

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa;

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić krwawienie. Jeśli wystąpi krwawienie, należy podać siarczan protaminy, podobnie jak w przypadku leczenia krwawienia wywołanego przez heparyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, sulodeksyd

Kod ATC: B01AB11.

Sulodeksyd wykazuje silne właściwości przeciwzakrzepowe zarówno w obrębie naczyń tętniczych, jak i żylnych.

Mechanizm działania

Wiele badań klinicznych, w których sulodeksyd podawany był zarówno doustnie jak i pozajelitowo wykazało, że jego przeciwzakrzepowe działanie związane jest z zależnym od dawki hamowaniem niektórych czynników krzepnięcia krwi, przede wszystkim aktywowanego czynnika X (Xa). Mniejszy wpływ sulodeksydu na trombinę (IIa) pozwala zwykle na uniknięcie skutków działania przeciwkrzepliowego.

Działanie przeciwzakrzepowe wzmacniane jest przez hamowanie adhezji płytek krwi oraz pobudzanie układu fibrynolitycznego.

Sulodeksyd normalizuje również parametry lepkości krwi, które u pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi oraz z ryzykiem zakrzepicy są zwykle zmienione (mechanizm tego działania związany jest głównie ze zmniejszaniem stężenia fibrynogenu).

Sulodeksyd, aktywując lipazę lipoproteinową, normalizuje również stężenie lipidów.

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt nie wywiera działania przeciwwkrzepliowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Sulodeksyd wchłania się na całej długości przewodu pokarmowego, co wykazano u szczurów w oparciu o farmakodynamiczne działanie leku znakowanego fluoresceiną podawanego doustnie, dodwunastniczo, dojelitowo i doodbytniczo. U szczurów i królików, którym sulodeksyd podawano wymienionymi drogami, wykazano korelację między działaniem, a dawką i czasem podania. Badanie absorpcji po podaniu doustnym u człowieka z zastosowaniem znakowanego produktu wykazało, że pierwszy szczyt stężenia leku we krwi osiągany jest po 2 godzinach, a drugi między 4 a 6 godziną od podania. W okresie od 6. do 12. godziny od podania sulodeksyd nie jest wykrywany w osoczu. Ponownie pojawia się po 12 godzinach od podania i na stałym poziomie utrzymuje się przez około 48 godzin – ponowne pojawienie się leku we krwi jest prawdopodobnie związane z powolnym uwalnianiem leku z narządów, przez które jest wychwytywany (zwłaszcza przez śródbłonek naczyń).

Dystrybucja

Znakowany sulodeksyd jest gromadzony początkowo w komórkach jelitowych, a następnie uwalniany do krążenia ogólnoustrojowego. Stężenie znakowanej substancji w mózgu, nerkach, sercu, płucach, jądrach i surowicy znacząco zwiększa się w miarę upływu czasu.

Metabolizm

Sulodeksyd metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie.

Eliminacja

Wydalenie przez nerki: w badaniu przeprowadzonym z użyciem sulodeksydu znakowanego radioizotopem wykazano, że 55,23% podanej dawki wydalone jest wraz z moczem w ciągu 96 godzin od podania. Eliminacja osiąga pierwszy szczyt po 12 godzinach (przy średniej zawartości w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin od podania wynoszącej 17,6%), drugi po około 36 godzinach (przy eliminacji w przedziale od 24 do 48 godzin od podania wynoszącej 22%), a trzeci po około 78 godzinach (przy eliminacji w przedziale od 48 do 96 godzin od podania wynoszącej 14,9%). Po 96 godzinach od podania w moczu nie wykrywa się już znakowanego sulodeksydu.

Wydalenie z kałem: w ciągu pierwszych 48 godzin od podania w kale wykrywa się 23% podanej dawki znakowanego sulodeksydu – po tym czasie nie stwierdza się już leku w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Badania przeprowadzone u ludzi, którym sulodeksyd podawano domięśniowo i dożylnie wykazały liniowy charakter zależności działania farmakologicznego od dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Doustne podawanie sulodeksydu myszom i szczurom w dawce do 240 mg/kg mc. nie wywoływało żadnych objawów toksycznych.

Wartość LD₅₀ u myszy wynosi po podaniu doustnym > 9000 mg/kg mc., a po podaniu dootrzewnowym 1980 mg/kg mc. Odpowiednie wartości LD₅₀ u szczurów wynoszą > 9000 mg/kg mc. i 2385 mg/kg mc.

Toksyczność podostra

Doustne podawanie sulodeksydu psom w dawce 10 mg/kg mc. przez 21 dni nie wywoływało objawów nietolerancji (zaburzeń w zakresie parametrów hematologicznych czy zmian anatomopatologicznych w istotnych narządach).

Toksyczność przewlekła

Doustne podawanie sulodeksydu psom i szczurom w dawce 20 mg/kg mc. przez 180 dni nie powodowało istotnych zaburzeń hematologicznych, zmian w moczu czy kale, ani zmian anatomopatologicznych w istotnych narządach).

Fetotoksyczność

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i królikach, którym podawano sulodeksyd doustnie

w dawce 25 mg/kg mc., nie stwierdzono działania embrio- czy fetotoksycznego.

Mutagenność

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono, by sulodeksyd działał mutagennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Sodu laurylosarkozynian

Krzemionka koloidalna

Triacetyna

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol (E 422)

Etylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 215),

Propylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 217),

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności:

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające blistry PVC-PVDC/Aluminium-PVDC.

25 kapsułek (1 blister po 25 kapsułek)

50 kapsułek (2 blistry po 25 kapsułek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALFASIGMA S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna (BO), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0396.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 czerwca 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**