

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vessel Due F 250 ULS capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă moale conține sulodexid 250 ULS (unități lipasemice sulodexid).

Excipient cu efect cunoscut: 0.31 mg sodiu per capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Capsule moi de culoare roșie cărămizie, conținând o suspensie omogenă de culoare albă până la gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul afecțiunilor vasculare cu risc de tromboză.

Vessel Due F este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

1-2 capsule moi Vessel Due F 250 ULS, de 2 ori pe zi, între mesele principale.

În general, se recomandă inițierea tratamentului cu soluția injectabilă de Vessel Due F și, după 15-20 zile de tratament injectabil, continuarea tratamentului cu forma orală de Vessel Due F (capsule moi) timp de 30 - 40 zile.

Ciclul terapeutic complet trebuie repetat de cel puțin de două ori pe an.

Tratamentul cu sulodexid este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice.

Doza și frecvența administrării pot fi modificate la indicațiile medicului.

Copii și adolescenți

Pentru indicațiile terapeutice, tratamentul cu Vessel Due F la copii și adolescenți nu este relevant.

Nu a fost încă stabilită siguranța și eficacitatea administrării sulodexid la copii cu vârsta sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Diateză și boli hemoragice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită proprietăților farmaco-toxicologice ale sulodexidului, produsul nu are precauții speciale de utilizare. Totuși, când un tratament anticoagulant este în desfășurare, se recomandă monitorizarea parametrilor coagulării.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece sulodexid este o moleculă de tip heparinic, poate crește efectele anticoagulante ale heparinei și ale anticoagulantelor orale dacă se administrează simultan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sulodexid la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sulodexid/metaboliții acestuia se excretă în lapte. Cu toate acestea, datele privind alți glicozaminoglicani arată că nu se excretă în lapte.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sulodexid în timpul sarcinii, alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sulodexid nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Datele provin din studii clinice diferite în care au fost incluși 3258 pacienți tratați cu doza standard de sulodexid și pe perioadele de timp recomandate.

Reacțiile adverse asociate cu sulodexid au fost clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee

Foarte rare: pierderea conștienței

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: vertij

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri în abdomenul superior, diaree, greață

Mai puțin frecvente: disconfort abdominal, dispepsie, flatulență, vărsături

Foarte rare: hemoragie gastrică, edem periferic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie

Mai puțin frecvente: eczeme, eritem, urticarie

Experiența după punerea pe piață

După punerea pe piață a medicamentului, la reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice (și descrise mai sus), s-au adăugat următoarele reacții adverse raportate conform procedurilor în vigoare (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

anemie, dureri abdominale, tulburări gastrointestinale, melenă, tulburări ale metabolismului proteinelor plasmatic, edem genital, eritem genital, metroragii, edem angioneurotic, echimoze.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Singurul efect care poate să apară în caz de supradozaj este hemoragia. În caz de hemoragie este necesară administrarea de sulfat de protamină 1% așa cum este utilizat în “hemoragiile determinate de heparină”.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sânge și organe hematopoetice, produse antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB11.

Mecanism de acțiune

Sulodexid prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos.

Mai multe studii clinice, bazate pe administrarea parenterală și orală a produsului, au demonstrat că sulodexid are efect antitrombotic. Acest efect este dependent de doză ca urmare a acțiunilor sale concomitente de inhibare a factorilor protrombotici (în principal factorul X activat) și de stimulare a factorilor trombolitici.

Inhibarea factorilor protrombotici include și inhibarea trombinei, însă doar a celei parietale și a celei legate în rețeaua de fibrină. Aceasta face ca interferența sistemică a sulodexid cu trombina plasmatică liberă să fie nesemnificativă, coagularea nefiind astfel influențată.

De asemenea, acțiunea antitrombotică a sulodexid prin inhibarea factorilor protrombotici presupune și inhibarea concomitentă atât a aderării plachetare, cât și a activării leucocitelor polimorfonucleare.

Stimularea de către sulodexid a factorilor trombolitici constă în activarea sistemului fibrinolitic tisular și plasmatic.

Sulodexid normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, situație întâlnită frecvent la pacienții cu afecțiuni vasculare cu risc trombotic crescut. Această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

Profilul farmacologic al sulodexid descris anterior este completat de acțiunea de normalizare a concentrațiilor plasmatice crescute ale lipidelor, realizată prin activarea lipoproteinlipazei, precum și de cea de normalizare a permeabilității vasculare crescute, realizată prin refacerea glicocalixului endotelial.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice efectuate pentru a demonstra alte posibile efecte eficace în terapia primară, pe lângă cele menționate anterior, au confirmat că administrarea de Vessel Due F are efecte anticoagulante minime.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Caracteristicile substanței active

Absorbție

Pe baza efectelor farmacodinamice ale medicamentului s-a demonstrat că după administrarea orală, intraduodenală, intraileală și rectală, la șobolan a sulodexidului marcat cu fluoresceină, acesta traversează bariera gastro-intestinală.

Corelațiile doză-efect și doză-timp au fost stabilite la șobolan și iepure după administrarea pe căile indicate mai sus. Substanța marcată este inițial acumulată în celulele intestinale și apoi eliminată în sistemul circulator. Concentrația substanței marcate crește semnificativ în timp la nivelul creierului, rinichiului, inimii, ficatului, plămânilor, testiculelor și plasmăi. Testele farmacologice efectuate la om după administrarea intramusculară și intravenoasă a produsului, au arătat o relație lineară doză-efect. Metabolizarea a fost în principal hepatică, iar excreția în principal urinară.

Studiile clinice efectuate cu sulodexid marcat au arătat că după administrarea orală, prima concentrație plasmatică maximă se atinge după 2 ore și cea de-a doua între 4 și 6 ore, după care medicamentul nu mai este detectat în plasmă; reapare după aproximativ 12 ore și apoi concentrația lui plasmatică rămâne constantă până la aproximativ 48 de ore. Concentrația plasmatică constantă ce apare după 12 ore este probabil datorată eliberării lente a medicamentului din organele de distribuție și în special din endoteliul vascular.

Excreția urinară: utilizând produsul marcat, 55,23% din radioactivitatea administrată este excretată prin urină în timpul primelor 96 ore. Această eliminare prezintă o concentrație urinară maximă după aproximativ 12 ore și o valoare urinară medie de 17,6% din doza administrată în intervalul 0-24 ore; o a doua concentrație urinară maximă apare după aproximativ 36 ore cu o eliminare urinară de 22% între 24-48 ore; a treia concentrație urinară maximă apare la aproximativ 78 ore cu o eliminare urinară de aproximativ 14,9% între 48-96 de ore.

După 96 de ore în probele recoltate nu se mai detectează radioactivitate.

Excreția prin materii fecale: radioactivitatea totală recuperată din materiile fecale este de 23% în primele 24 ore, după care nu se mai detectează substanță marcată.

b) Caracteristici speciale pentru pacient

Acțiunea terapeutică a sulodexidului a fost întotdeauna evaluată la pacienții cu patologie vasculară cu risc trombotic atât la nivel arterial cât și venos.

Medicamentul a demonstrat că este eficace în special la pacienții vârstnici și la pacienții diabetici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută: administrat oral la șoarece și șobolan nu produce nici un efect toxic până la doze de 240 mg sulodexid/kg; DL₅₀ la șoarece este >9000 mg sulodexid/kg, în administrare orală și 1980 mg sulodexid/kg, în administrare intraperitoneală; DL₅₀ la șobolan este >9000 mg sulodexid/kg, în administrare orală și 2385 mg sulodexid/kg, în administrare intraperitoneală.

Toxicitate subacută: administrarea la câine a unei doze de 10 mg sulodexid/kg timp de 21 zile nu a relevat fenomene de intoleranță, variații ale parametrilor hematologici și modificări anatomopatologice în principalele organe.

Toxicitate cronică: administrarea orală la șobolan și câine a unei doze de 20 mg sulodexid/kg timp de 180 zile, nu a determinat modificări importante ale parametrilor hematologici, urinari și fecali și parametrii histologici ai principalelor organe.

Toxicitate fetală: în testele de toxicitate fetală efectuate la șobolan și iepure (25 mg sulodexid/kg în administrare orală) nu au existat efecte embrio-fetotoxice.

Mutagenitate: nu s-a observat efect mutagen în următoarele teste: Ames, sinteza reparatorie ADN neprogramată în limfocitele umane (UDS), disjunctia la *Aspergillus*; crossing over la *Aspergillus*; inhibiția metioninei la *Aspergillus*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Laurilsarcosinat de sodiu,
Dioxid de siliciu coloidal,
Triacetin.

Capsula

Gelatină,
Glicerol,
Etil-para-oxibenzoat de sodiu (E 215),
Propil- para-oxibenzoat de sodiu,
Dioxid de titan (E 171),
Oxid roșu de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVDC-PVC/Al – PVDC a câte 25 capsule moi.
Cutie cu 3 blistere din PVDC-PVC/Al – PVDC a câte 20 capsule moi.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ALFASIGMA S.p.A.
Via Ragazzi del '99, 5
40133, Bologna (BO), Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7293/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2018