

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vessel Due F 600 LSU injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule obsahuje 600 LSU sulodexidu (Lipasemic unit)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, sterilní roztok, nezbarvený intenzivněji než do hnědožluté barvy.

pH: 5,5-7,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vessel Due F je indikován k léčbě dospělých.

Díky svým účinkům na krevní srážlivost, na endotel, lipolytickou aktivitu a reologické vlastnosti krve může být sulodexid podáván u následujících cévních onemocnění:

- choroby žilního systému (žilní trombóza a post-trombotický syndrom)
- choroby arteriálního systému (ischemická choroba srdeční, okluzivní onemocnění mozkových tepen, ischemická choroba dolních končetin)
- poruchy mikrocirkulace (diabetická mikroangiopatie);
- diabetes (diabetická makroangiopatie, diabetická noha, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie)
- neurologické cévní poruchy (senilní deteriorace, prevence cévní mozkové příhody)
- v oftalmologii (prevence okluze a trombózy venae centralis retinae, makulární degenerace)
- v kardiologii (dlouhodobá léčba po infarktu myokardu, prevence vzniku intrakardiálních trombů)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu je vhodné zahájit parenterální aplikací sulodexidu v dávce 600 LSU (1 ampule) intramuskulárně nebo intravenózně jednou denně po dobu 10 – 20 dnů a u pacientů s vyšším rizikem trombóz po dobu až 30 dnů. Poté léčba pokračuje perorálním podáváním sulodexidu, obvykle 1-2 tobolky 2x denně po jídle. Podle klinického stavu pacienta může být přípravek podáván i cyklicky, obvykle po dobu 3-4 měsíců 2x ročně. Při přechodu pacienta z předchozí heparinizace nebo perorální kumarinové antikoagulační léčby není nutná úvodní parenterální aplikace sulodexidu. V těchto případech je nutná opatrnost a laboratorní kontrola k vyloučení potenciace účinků léčiv při vzájemné interakci odeznívajícího účinku předchozí antikoagulační léčby s nastupujícím účinkem sulodexidu.

Porucha funkce ledvin

U nemocných se selháním ledvin není třeba redukovat doporučenou dávku, je však nutné sledovat koagulační parametry a dávkování upravit podle zjištěných změn.

Porucha funkce jater

U nemocných se selháním jater není třeba redukovat doporučenou dávku, je však nutné

sledovat koagulační parametry a dávkování upravit podle zjištěných změn.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Vesselu Due F u dětí nebyla dosud stanovena. Žádná data nejsou k dispozici.

Způsob podání

Vessel Due F injekční roztok je určen pro intramuskulární nebo intravenózní podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na heparin nebo heparinoidy

Hemoragická onemocnění a hemoragická diatéza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je třeba pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podávaného přípravku.

Vzhledem k farmakotoxikologickým vlastnostem sulodexidu nevyžaduje přípravek zvláštní opatření pro použití. Během léčby antikoagulancii je však třeba pravidelně sledovat hemokoagulační parametry.

Vessel Due F injekční roztok obsahuje méně než 1 mmol (23mg) sodíku v jedné dávce (ampule), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sulodexid je molekula podobná heparinu, která může zvýšit antikoagulační a antiagregační účinky samotného heparinu a jiných perorálních antikoagulancií nebo jiných léků ovlivňujících agregaci krevních destiček (např. NSAID), pokud jsou podávány současně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze velmi omezené údaje o používání sulodexidu u těhotných žen (výsledky méně než 300 těhotenství). Studie na zvířatech nepoukazují na přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání sulodexidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda sulodexid nebo jeho metabolity pronikají do lidského nebo zvířecího mateřského mléka. Nicméně údaje o jiných glykosaminoglykanech naznačují, že tyto látky nejsou vylučovány do zvířecího mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Vessel Due F by se neměl používat během kojení.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na plodnost mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sulodexid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky se týkají gastrointestinálních poruch a kožních reakcí. Ty jsou obecně reverzibilní. Může se vyskytnout krvácení na různých místech, včetně krvácení do žaludku, hemoptýzy a polymenorey, zejména pokud jsou přítomny další predispoziční faktory.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky (ADR) z klinických studií a postmarketingových zkušeností, uvedené podle systémových orgánových tříd (SOC) MedDRA, pokud možno v pořadí podle závažnosti.

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle tříd četnosti podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$); Není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

Třída orgánového systému dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie
Poruchy metabolismu a výživy			Porucha metabolismu plazmatických bílkovin
Psychiatrické poruchy			Derealizace
Poruchy nervového systému		Ztráta vědomí Bolest hlavy	Záchvaty, třes
Poruchy oka			Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Závrať		
Srdeční poruchy			Palpitace
Cévní poruchy			Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Hemoptýza
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest v nadbřišku, ,	Krvácení do žaludku, flatulence	Meléna, zvracení, , dyspepsie, nauzea, abdominální diskomfort
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Urtikárie, ekzém	Angioedém, erytém, purpura, ekchymóza, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest			Stenóza močového měchýře, dysurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu			Polymenorhea, otok genitálu, erytém genitálu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		periferní edém, hematom v místě vpichu	Bolest na hrudi, bolest, bolest v místě vpichu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může vést ke krvácení. V případě krvácení je nutné injekčně aplikovat protamin sulfát, který se používá při léčbě krvácení vyvolaného heparinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, hepariny ATC kód: B01AB11

Sulodexid je přírodní glykosaminoglykan složený ze středněmolekulárního heparinu (80%) a dermatanové složky (20%).

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku sulodexidu je komplexní a je dán především vlastnostmi jeho jednotlivých složek. Mechanismus antitrombotického účinku spočívá v inhibici aktivovaného plazmatického faktoru X (faktor Xa) cestou aktivace inhibitoru serinových proteáz - antitrombinu III (AT III). Výsledkem je snížení pohotovosti ke krevnímu srážení v plazmatickém systému, rovněž však i v procesu primární hemostázy, a zábrana narůstání trombu. Fibrinolýza je pozitivně ovlivněna stimulací uvolňování tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) a inhibicí inverzně působícího inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI). Uvedené účinky jsou vyvolány především působením heparinové složky, zatímco dermatan vede zejména k ovlivnění uvolňování prostacyklinu a k inhibici dalšího inhibitoru krevního srážení - heparin-kofaktoru II (HCII). Dermatan navíc zřejmě stimuluje fibrinolytické mechanismy podobným způsobem jako heparinová složka, tedy stimulací uvolňování t-PA a inhibicí PAI. Hypofibrinogenemické účinky souvisí s největší pravděpodobností s profibrinolytickým působením sulodexidu, který se zřejmě neuplatňuje při fyziologických hladinách fibrinogenu, nýbrž pouze při hladinách patologicky zvýšených. Lipolytické účinky jsou způsobeny aktivací lipoproteinové lipázy, čehož se využívá i pro určení dávkování léčivého přípravku. Prokazované snížení viskozity plazmy je způsobeno hlavně tímto lipolytickým, ale zřejmě také hypofibrinogenemickým působením. V poslední době se dostává stále více do popředí protektivní a reparační působení na endotel, které vede k zábraně zvýšené adheze trombocytů, lymfocytů, monocytů a neutrofilů na stěnu cévní, aktivuje lokální tvorbu a uvolňování t-PA, působí tlumivě na růstové faktory, podporuje neoangiogenezi a zvyšuje přirozené antitrombotické vlastnosti endotelu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorální aplikaci dosahuje plazmatická koncentrace vrcholu nejprve za 1-2 hodiny a poté znovu za

4-6 hodin. Po 12 hodinách je plasmatická koncentrace prakticky neměřitelná, pak ale opět stoupá od 24 do 48 hodin od podání zůstává stabilní. Tento farmakokinetický profil je dán tím, že se sulodexid po vstřebání chová jako endogenní glykosaminoglykan, je vychytáván převážně některými orgány (ledviny, játra) a cévním endotelem a následně je opět uvolněn zpět do krevního oběhu.

Distribuce

Probíhá tak neustálá redistribuce léčivé látky a vyrovnávání hladin mezi těmito kompartmenty. Stabilní koncentrace sulodexidu v krvi po 12 hodinách od podání je způsobena jeho pomalým uvolňováním z orgánů a cévního endotelu, kde je sulodexid vychytáván.

Ustáleného stavu je dosaženo asi za 96-114 hodin po opakovaném podání, tedy ve stejné době, kdy se začne projevovat farmakodynamický účinek.

Biotransformace

Sulodexid se biotransformuje v játrech a je vylučován převážně (do 96 hodin) močí (asi 55%) a žlučí (23%).

Eliminace

Renální vylučování je nejdynamičtější v prvních 48 hodinách po podání, kdy se vyloučí 39,6% přípravku (0-12 hodin 17,6%, 24-48 hodin 22%). V době mezi 48-96 hodinami po podání, kdy je renální vylučování ukončeno, se vyloučí zbylých 14,9% přípravku. Vylučování žlučí je ukončeno po 48 hodinách. Průměrná doba, po jakou molekula sulodexidu zůstává v těle, je asi 15-60 hodin po nitrožilním podání a 24-41 hodin po perorálním podání, takže je vyloučeno nadměrné hromadění sulodexidu.

Defekace

Celková radioaktivita nalezená ve stolici je 23 % v prvních 48 hodinách, po kterých nelze značené látky detekovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje založené na konvenčních studiích o bezpečnosti ve farmakologii, toxicitě po opakovaném podání dávky, genotoxicitě, reprodukční toxicitě, neukazují pro člověka zvláštní nebezpečí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Jelikož je sulodexid kyselý polysacharid, může při podávání i.v. přípravků reagovat za vzniku komplexů s bazickými látkami. Inkompatibilní látky běžně používané pro extemporální přípravky pro fleboklyzu jsou následující: vitamin K, B- komplex, hydrokortizon, hyaluronidáza, glukonát vápenatý, kvarterní amonné soli, chloramfenikol, tetracyklin a streptomycin.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička obsahující polystyrenový zásobník s 10 ampulemi s injekčním roztokem. Ampule o objemu 2 ml jsou z tmavého skla (třídy I).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A., Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Boloňa (BO), Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

85/670/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.9.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 21.5.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2023