

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vessel Due F 250 LSU měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 250 LSU sulodexidu (Lipasemic unit).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje:

Sodná sůl propylparabenu (E217) 0,13 mg na tobolku

Sodná sůl ethylparabenu (E215) 0,26 mg na tobolku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky.

Popis přípravku: cihlově červené oválné tobolky, obsahující bílou až šedou suspenzi.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vessel Due F je indikován k léčbě dospělých.

Přípravek Vessel Due F je díky svým účinkům na krevní srážlivost, na endotel, lipolytickou aktivitu a reologické vlastnosti krve indikován k léčbě 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 a dospívajících nebyla dosud stanovena. Žádná data nejsou k dispozici.

#### Způsob podání

Vessel Due F tobolky jsou určeny pro perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na heparin a 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 farmako-toxikologickým vlastnostem sulodexidu nevyžaduje přípravek zvláštní opatření pro použití. Během léčby antikoagulancii je však třeba pravidelně sledovat hemokoagulační parametry.

Vessel Due F měkké tobolky obsahují sodnou sůl ethylparabenu (E215) a sodnou sůl propylparabenu (E217), které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Vessel Due F měkké tobolky obsahují méně než 1 mmol (23mg) sodíku v jedné dávce (měkké tobolce), 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 Těhotenství, kojení a plodnost**

#### Těhotenství

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

Podávání sulodexidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sulodexid / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka nebo mateřského mléka zvířat. Nicméně údaje o jiných glykosaminoglykanech naznačují, že tyto látky nejsou vylučovány do mateřského mléka u zvířat.

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 určit).

| Třída orgánového systému dle MedDRA | Časté  | Méně časté                     | Není známo                                 |
|-------------------------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému |        |                                | Anemie                                     |
| Poruchy metabolismu a výživy        |        |                                | Porucha metabolismu plazmatických bílkovin |
| Psychiatrické poruchy               |        |                                | Derealizace                                |
| Poruchy nervového systému           |        | Ztráta vědomí,<br>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<br>Bolest v nadbřišku | Krvácení do žaludku,<br>Flatulance | Meléna, Zvracení, Dyspepsie, Nausea, Abdominální diskomfort |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | Vyřážka                      | Urtikárie, Ekzém                   | Angioedém, Erytém, Purpura, Ekchymóza, Pruritus             |
| Poruchy ledvin a močových cest             |                              |                                    | Stenóza močového měchýře, Dysurie                           |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu       |                              |                                    | Polymenorea, Otok genitálu, Erytém genitálu                 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  |                              | Periferní edém                     | Bolest na hrudi, Bolest                                     |

#### **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](http://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 plazmatická koncentrace prakticky neměřitelná, pak ale opět stoupá a 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 neustálá redistribuce léčivé látky mezi endotelem a orgány na straně jedné a centrálním prostorem na straně druhé. 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.

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**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tobolky:

Sodná sůl lauroylsarkosinu, koloidní bezvodý oxid křemičitý, triacetin

Obal tobolky:

Želatina, glycerol, sodná sůl ethylparabenu (E215), sodná sůl propylparabenu (E217), oxid titaničitý, červený oxid železitý.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **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 s blistry z PVC-PVDC/ALU -PVDC. Balení po 50, 60 nebo 120 měkkých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **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)**

85/669/92-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