

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. Име на лекарствения продукт**  
Venoruton® 300, капсули 300 mg

### 2. Количествен и качествен състав

Активна съставка: troxerutin (INN): 0-(β-hydroxiethyl)-rutosides (съкратено HR).  
Една капсула Venoruton® 300 съдържа 300 mg 0-(β-hydroxiethyl)-rutosides.

### 3. Фармацевтична форма

Капсули за орално приложение.

### 4. Клинични особености

#### 4.1. Терапевтични индикации

Облекчаване на отока и свързаните с хроничната венозна недостатъчност (ХВН) симптоми (умора, тежест, подуване и болки в краката, крампи, парестезии, "непочиващи крака").

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Хронична венозна недостатъчност (ХВН) и нейните усложнения

Сериите от проведени изследвания с дози между 500 и 2000 mg HR дневно за периоди от 1 до 3 месеца показват 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.

#### 4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към някоя от съставките.

#### 4.4. Специални предупреждения за употреба и предпазни мерки

В случай че пациентът използва еластична превръзка, приемането на Venoruton 300 осигурява допълнителна ефикасност.

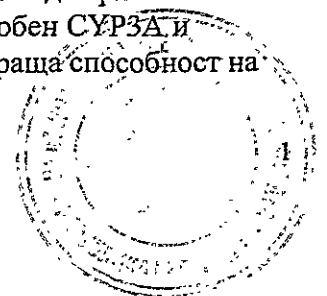
Пациенти, имащи оток на долните крайници в резултат на сърдечни, бъбречни или чернодробни болести, не трябва да използват Венорутон®, защото той не е ефективен при тези индикации.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са известни. 0-(β-hydroxiethyl)-rutoside не влиза 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 СУРЗА и сулфотрансферазата in vitro, но не и in vivo. Няма установена инхибираща способност на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10136/10.12.04	
№ 10/29-11-2004	Жиданов



рутина 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. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини - Няма.**

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

Видът и честотата на нежеланите реакции, за които се съобщава в клиничните проучвания, са съизмерими с тези при пациентите, приемали плацебо. Данните са предимно за гастро-интестинални смущения (метеоризъм, диария, стомашна болка, стомашно раздразнение), главоболие, виене на свят, умора, кожен обрив, зачервяване, сърбеж. Симптомите бързо изчезват с прекратяване на лечението.

#### **4.9. Предозиране**

Не са наблюдавани случаи на предозиране с поява на симптоматика.

### **5. Фармакологични свойства**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Системен вазопротектор (bioflavonoids) /АТС 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.

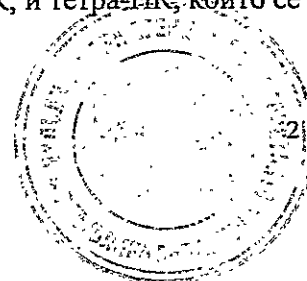
В проучвания при здрави индивиди и пациенти, страдащи от ХВН, са демонстрирани следните фармакодинамични ефекти на HR.

- 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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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. Периодът на полуелиминация 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, reproductive toxicity, 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, атакция 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 понижени 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 особености**

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

Macrogol 6000, gelatin, yellow iron-oxid CI 77492 (E172), titanium-dioxide CI 77891 (E 171).

#### **6.2. Лекарствени и други взаимодействия**

Няма.

#### **6.3. Срок на годност**

5 години.

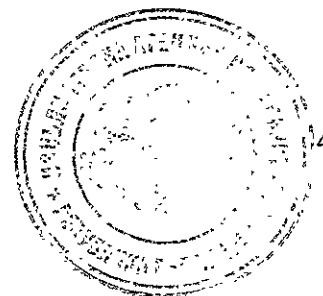
#### **6.4. Особени условия на съхранение**

Да се пази от влага.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

PVC блистери от 20 и 50 капсули.



**7. Притежател на разрешение за употреба**  
Novartis Consumer Health SA, CH -1260 Nyon, Switzerland

**8. Регистрационен № в България**  
9900334

**9. Дата на първото разрешение за употреба**  
08. 10. 1974 г.

**10. Дата на последна редакция**  
Ноември 2003 г.

