

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

VENALOT® DEPOT

ВЕНАЛОТ® ДЕПО

2. Количествен и качествен състав

1 обвита таблетка съдържа:

Лекарствени вещества

Cumarin 15 mg

Troxaerutin 90 mg

Помощни вещества

Вижте т.6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка, обвита

4. Клинични данни

4.1. Показания

Последици от венозен и лимфен застои (хронична венозна инсуфициенция, лимфедемии) нарушения в дренажа като едемни изменения на кожата и тъканите (дерматосидероза, дерматолипосклероза), Ulcus cruris venosum. Възпаление на повърхностните вени, хемороиди, едеми след спортни травми и злополуки (контузии, дисторзии и др.), както и след операции. При сухота в устата след медикаментозно лечение или след облъчване на глава и шия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Лекарството се прилага само при възрастни 3 пъти дневно по 1-2 обвити таблетки.

Обвитите таблетки се приемат перорално, без да се сдъвкват.

4.3. Противопоказания

Лекарството не трябва да се приема при доказана свръхчувствителност към лекарствените вещества или към някое от помощните вещества, а също и при и след чернодробни заболявания.

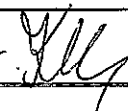
4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Трябва да се спре приемът на лекарството при появата на симптоми като гадене, пруритус, тъмно оцветяване на урината, както и при жълто оцветяване на кожата и/или очите. Ако симптомите продължават или състоянието се влоши да се преоцени лечението.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При едновременния прием на Веналот® депо с лекарства, които увреждат чернодробната функция не е изключено да се потенцират нежеланите лекарствени реакции върху черния дроб.

4.6. Бременност и кърмене

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
N=111/19.12.2005	



Предписването на Веналот® депо по време на бременност и кърмене е възможно. В протоколите за клинични изпитания няма доказателства за ембриопатични и фетопатични свойства на лекарствения продукт. По време на бременност Веналот® депо се приема само след консултация с лекуващия лекар, за да не бъдат пропуснати други заболявания, които са предизвикани от бременността.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не ги повлиява.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В единични случаи при терапията с кумарин се наблюдават медикаментозно обусловени хепатити, респ. хепатотоксични ефекти, които се изразяват в повишаване активността на чернодробните ензими, както и на билирубина в серума, които са обратими при прекратяване на лечението. Наблюдавани са единични случаи на гастро-интестинални оплаквания.

4.9. Предозиране

Отпада.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Орален венотоник с антиедематозно, противовъзпалително, тъканнопротективно, вазопротективно, лимфокинетично действие. Подобрява микроциркулацията и хемореологията.

Механизъм на действие / Фармакодинамика

Cumarin:

2-Chromenon (5,6-benzo-alpha-pyrone)

Структурна формула:

Брутна формула: C₉H₆O₂

Молекулна маса: 146,15

Troxeutin:

3',4',7-Tris (beta-hydroxyethyl)-Rutosid(Trioxethylrutin)

Структурна формула:

Брутна формула: C₃₃H₄₂O₁₉

Молекулна маса: 742,7

Кумаринът действа антиедематозно, противовъзпалително, тъканнопротективно и лимфокинетично, способства и за подобряване на микроциркулацията и хемореологията, протектира ендотела.

Микроциркулаторно, хемореологично и ендотелпротективно действие:

Съдържащите се във Веналот® депо лекарствени вещества кумарин и троксерутин проявяват ендотелпротективно, уплътняващо капилярите, подобряващо реологичните свойства на кръвта (хемореологично действие) и антитромботично действие. Благодарение на това при венозен застой се намалява повишената плазмена филтрация и конвекция в интерстициума. Посредством това се постига подобряване на кръвотока в капилярите, подпомогнат от хемореологичните свойства на лекарствените вещества, особено на троксерутина, върху флексибилитета на еритроцитите. При хронична венозна инсуфициенция се прекъсват основните патогенетични процеси като се предотвратява възпалението на капилярната стена и последващата левкоцитна адхезия и агрегация на тромбоцитите.



Антиедематозно, антифлогистично, тъканнопротективно и лимфокинетично действие:

Съдържащият се във Веналот® депо кумарин стимулира протеолитичното действие на макрофагите в богатите на белтък локални едеми. Ускореното обратно развитие на едемите и процесите на възпаление са свързани с протеолизата, при която отговорните за задръжката на вода в интерстициума и поддържащи възпалението високомолекулни протеини се разграждат на нискомолекулни остатъци. Те се транспортират през кръвните и лимфни капилляри, при което чрез изразените лимфокинетични свойства на кумарина и троксерутина се предизвиква повишаване на лимфния транспортен капацитет.

При фармакологичните модели с кумарина се повлиява остро възпаление, както при класическите нестероидни противовъзпалителни средства (в съизмерими мащаби). Доказани са следните основни механизми на действие: кумаринът и троксерутинът инхибират "дихателната верига" в активираните левкоцити, а така също, особено кумаринът, имат "почистващ съдов ефект", по отношение на свободните кислородни радикали. Значителна роля в това отношение има и инхибирането на метаболизма на простагландините и левкотриените. По този начин се възпрепятства фаталното протичане на заболяването, както и фиброзата на засегнатите тъкани.

Санирането на белтъчния едем е резултат от стимулирана от кумарина макрофагеална протеолиза на отговорните за възпалението и едемите "чужди за това място" отложени в интерстициума плазмени протеини.

Антиедематозното, противовъзпалителното, съвопротективното, антифиброзното и хемореологичното подобряващо перфузията действие, а така също и повлияването на дихателната верига в левкоцитите и свободните радикали е постигнато с комбинацията на лекарствените вещества кумарин и троксерутин, осъществена в продукта Веналот® депо.

5.2. Фармакокинетични свойства

При орален прием кумаринът се резорбира напълно и бързо се метаболизира. Неговият основен метаболит, 7-хидроксикумарина с постулирана биоактивност, има време на полуживот в рамките на няколко минути. Главният метаболит се свързва с глюкуроновата киселина и се излъчва с урината.

Бионаличността на кумарина в плазмата след перорален прием на Веналот® депо таблетки обвити в сравнение с интравенозното приложение на 90 mg кумарин възлиза на 0,84%. Това вероятно се обуславя от силно изразения First-pass-effekt при перорален прием. Кумаринът се хидроксилира бързо. Бионаличността на метаболита (7-ОН-кумарин) след перорален прием в сравнение с интравенозното приложение на кумарин възлиза на 120,60%. От резултатите за 7-ОН-кумарина става ясно, че лекарственото вещество напълно се абсорбира и че бионаличността му се базира на строго действащ принцип.

При перорален прием троксерутинът се абсорбира около 10% и се излъчва в по-голямата си част през жлъчката и по-малко ренално. В обмяната на веществата не се синтезират известните метаболити на рутина, което важи най-вече за кверцетина. Времето на полуживот е в рамките на няколко часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:



LD₅₀ перорално при опитни зайци: 32 депо таблетки обвити/kg телесно тегло, приблизително равно на 3,36 g смес (1:6) на лекарствените вещества/kg телесно тегло.

Мишки: 6 g смес (1:6) на лекарствените вещества/kg телесно тегло.

Павиани бяха тествани с единични дози от смес от лекарствените вещества кумарин:троксерутин в съотношение 1:6 (70/140/280/560/1120/2240/4480 mg/kg телесно тегло), последвано от седемкратно наблюдение. Опитните животни преживяха всички дозировки. Симптомите на непоносимост се проявиха в повръщане, саливация и ажитиране след даване на три най-високи дози в рамките на 30 минути. Изпражненията и урината се оцветиха в жълто-зелен цвят след прием и излъчване на четири най-високи дози.

Субхронична токсичност:

При повторен прием (при мишки, 7 седмици) на дози от 0/50/450/4050 mg/kg телесно тегло не се наблюдаваха никакви макроскопски или хистологични промени. При специално хранене на павиани със смес от лекарствените вещества в количество 2000 mg/kg телесно тегло в рамките на 7 дни, освен повръщане от храната и тестваните субстанции не се наблюдаваха зависимости от субстанциите промени на клиничните химически параметри или на състоянието на органите. 1000 mg/kg телесно тегло в рамките на 21 дни водят първоначално до повръщане, което след третата седмица от опита частично се редуцира. Не се наблюдават загуба на тегло и патологични състояния. Опит със 100/300/1000 mg/kg телесно тегло в рамките на 13 седмици при най-високото дозиране завърши с един смъртен случай. При някои павиани обичайно се наблюдаваше повръщане. Наблюдаваше се преходно повишаване на левцинаминопептидазата и орнитинкарбомилтрансферазата.

Хронична токсичност:

В продължение на 6 месеца мишки получаваха комбинацията кумарин/троксерутин (1:6) в дозировки от 50, 450 и 4050 mg/kg телесно тегло. Максималната доза възлезе на 1300 пъти терапевтичната доза. Комплексните биохимични и хистологични изследвания на органите и кръвта не дадоха никакви доказателства за токсично влияние, клинични симптоми или други вредни въздействия на лечението. В една класическа студия за хронична токсичност при павиани (при тях метаболизмът на кумарина и троксерутина е много близък до този при човека) – схемата на дозиране е 0, 100, 300, 1000 mg смес от лекарствените вещества на Веналот® депо/kg телесно тегло перорално дневно. В групата с 1000 mg Веналот® депо / kg телесно тегло дневно се повиши теглото на черния дроб, но не се наблюдаваха хистологични и ултраструктурни промени.

Токсичност върху репродуктивната система:

В комбинираното изследване за тератогенност и фертилност на SPF-Wistar-плъхове бе давана 128 пъти по-висока от терапевтична дневна доза при човека от Веналот® депо. Чрез поэтапни хистологични методи се контролираха възможните нелетални малформации в органите. Сместа на лекарствените вещества кумарин/троксерутин не повлия фертилитета нито в третияното P-поколение, нито в нетретияното P-1-поколение. Тъй като не се доказа тератогенен ефект в пери и постнаталното развитие на първото и второто поколение, което протече безпроблемно, изследванията с Веналот® депо (смес от лекарствени вещества) не дадоха никакви доказателства за токсикологичен риск за репродуктивната система.

Проведе се и друго изследване за ембриотоксичност върху гьотингски миниатюрни прасенца. Животните получиха с храната 100 пъти по-висока



доза от терапевтичната за човека от Веналот® депо-гранулат. Макроскопски и хистологично изследваните за малформации и интоксикация матка и фетус не дадоха доказателства за влияние на изследваната субстанция върху преминаването ѝ в репродуктивните органи и предизвикването на малформации.

Ames-тест

Няма никакви доказателства за наличието на мутагенен потенциал на Веналот® депо в скрининга с 5 тествани щама на *Salmonella typhimurium*. Без и с метаболитно активиране или в присъствието на фракции от микростоми при мишките и павианите не бяха наблюдавани мутации. Също и троксерутинът не показва мутагенни свойства

Микронуклеарен тест

Стана ясно, че Веналот® депо не повлиява образуването на микроядра в цитоплазмата на полихроматичните еритроцити в костния мозък при мишки.

Токсикология при човека

Изследванията за толерантност при остра токсичност, след интравенозно приложение (до 250 mg като кратка инфузия) или след перорален прием (до 2 g) на кумарин показват следните резултати:

При интравенозна апликация състоянието на сърдечно-съдовата система по време на общите изследвания остана стабилно. Общите лабораторни параметри и съпровождащите изследвания не показаха съществени отклонения. По време на изследването за толерантност, не се получиха доказателства за хематологични или органотоксични нежелани лекарствени реакции.

Като единствена нежелана лекарствена реакция по време на инжекцията бе появата на вкус и мирис на горчиви бадеми. При перорален прием не са описани нежелани лекарствени реакции.

В MTD (maximally tolerated dose) – изследването се установи, че гаденето и повръщането са лимитиращи дозата фактори при дневни дози над 1 g. Максималната толерантна доза е 7 g. Не се наблюдаваха промени в кръвната картина или доказателства за токсични действия при хематологичните изследвания. Не се установи ренална токсичност. Известната ембриопатична токсичност на варфарина, производно на гемуинния кумарин, не е основание за аналогични заключения относно кумарина.

Варфаринът е 4-хидроксикумарин и намира приложение като антикоагулант.

Данните за токсичността на троксерутина в хуманната медицина, показват липса на токсични действия след перорален прием или локална апликация на флавоноиди, към които принадлежи троксерутинът. Широкоспектърното фармакологично приложение при човека на кумарин/троксерутин не дава никакви доказателства за повлияване на хематологичните и хемостазеологичните показатели и параметрите на обмяната на веществата.

Предписването на Веналот® депо по време на бременност и кърмене е възможно. В протоколите за клинични изпитания няма доказателства за ембриопатични и фетопатични свойства на лекарствения продукт. По време на бременност Веналот® депо се приема само след консултация с лекуващия лекар, за да не бъдат пропуснати други заболявания, които са предизвикани от бременността.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества



Glycerol monostearate 40-50%	27,00 mg,
Carnauba wax	0,03 mg,
Quinoline yellow E 104	0,79 mg,
Magnesium stearate	0,09 mg,
Hydroxypropyl methylcellulose	8,37 mg,
Macrogol MW=6000	1,17 mg,
Polyvidone	43,00 mg,
Titanium dioxide	0,79 mg,
Talc	3,76 mg.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Отпада.

6.3. Срок на годност

Веналот® депо е със срок на годност 3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Отпада.

6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка	20 таблетки обвити
Оригинална опаковка	50 таблетки обвити
Оригинална опаковка	100 таблетки обвити

6.6. Специални указания за употреба

Отпада.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Schaper & Brümmer GmbH & Co.KG
Bahnhofstraße 35
D- 38259 Salzgitter
Telefon (0 53 41) 3 07-0
Telefax (0 53 41) 3 07-1 24

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20010184

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

25.10.1994 г.

10. Дата на последна актуализация на текста

Април, 2004 г.

