

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Venoruton forte, 500 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki zawiera 500 mg o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów (*O-(beta-hydroxyethyl)-rutosidea (Oxerutins)*).

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

tabletki

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe przewlekłej niewydolności żylniej (żylaków podudzi).

Zmniejsza obrzęki oraz łagodzi objawy podmiotowe takie jak: zaburzenia czucia, mrowienie, bóle i skurcze mięśni, uczucie ciężkich, spuchniętych i bolących nóg.

Preparat może być stosowany jako środek wspomagający kompresoterapię (np. rajstopy uciskowe) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej.

Produkt jest stosowany również w leczeniu objawowym hemoroidów oraz może być stosowany pomocniczo w mikroangiopatiach w przebiegu cukrzycy.

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

#### Przewlekła niewydolność żylna i jej objawy

Szereg badań prowadzonych w celu określenia skutecznej dawki, gdzie testowano dawki od 500 mg do 2000 mg o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów na dobę, przez okres od 1 do 3 miesięcy wykazało, że optymalną stosowaną dawką w dawkowaniu początkowym jest 1 tabletki 2 razy na dobę.

Dawkowanie to powinno być podtrzymane do całkowitego ustąpienia objawów i obrzęku, które na ogół następuje po 2 tygodniach..

Leczenie może być kontynuowane jako terapia podtrzymująca i należy stosować takie samo dawkowanie lub dawkowanie podtrzymujące, stosując dawkę minimalną 500-600 mg o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów na dobę, co odpowiada 1 tabletki jeden raz na dobę.

Leczenie może zostać przerwane po całkowitym ustąpieniu objawów i obrzęku. W przypadku ponownego pojawienia się objawów, leczenie może zostać powtórzone przy zastosowaniu takiego samego dawkowania (1 tabletki 2 razy na dobę) lub dawkowania podtrzymującego (1 tabletki jeden raz na dobę).

#### Leczenie dolegliwości hemoroidalnych

W badaniach klinicznych trwających od jednego do 4 tygodni zaobserwowano redukcję ciężkości objawów (ból, krwawień, świądu, sączenia się płynu surowiczego).

Dawkowanie zastosowane w badaniach klinicznych leczenia hemoroidów, jest zgodne z dawkowaniem rekomendowanym powyżej, w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej i powikłaniach z tym związanych.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjenci, u których występują obrzęki w okolicach kostek spowodowane chorobami serca, wątroby lub nerek, nie powinni stosować produktu leczniczego Venoruton forte, ponieważ może nie wystąpić spodziewane działanie terapeutyczne.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie odnotowano interakcji z innymi lekami.

O-(β-hydroksyetylo)-rutozydy nie wykazują interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi jak warfaryna. Składniki o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów są pochodnymi rutyny i kwercetyny. Kwercetyna wykazuje *in vitro* (ale nie *in vivo*) właściwości hamujące komponenty cytochromu P450 - CYP3A oraz sulfotransferazę. Rutyna nie wykazuje żadnych właściwości hamujących w stosunku do enzymów wątrobowych. W związku z tym przyjęto, że stosowane doustnie o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy nie wywołują działania hamującego ani nie będą wpływały na metabolizm innych czynnych farmakologicznie substancji.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Przeprowadzono 22 różne badania kliniczne na ogólnej liczbie 1431 ciężarnych kobiet, które stosowały o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy. Dobowa dawka stanowiła, w większości badań, 600 mg i 1500 mg, w zakresie od 300 mg do 3000 mg. Okres leczenia trwał od 2 do 4 tygodni w większości badań, a w dwóch badaniach do 5 i 6 miesięcy. W badaniach tych nie odnotowano żadnych nieprawidłowości związanych z rozwojem płodu, które mogłyby być spowodowane przyjmowaniem o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów.

Jednakże, zgodnie z ogólnie przyjętymi rekomendacjami, o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy nie powinny być stosowane w pierwszym trymestrze ciąży.

W badaniach na zwierzętach śladowe ilości o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów zostały znalezione w płodach i mleku karmiących samic. Te nieznaczne ilości o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów nie mają znaczenia klinicznego.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały zestawione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo rzadko: zawroty i bóle głowy

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Bardzo rzadko: uderzenia gorąca

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Rzadko: zaburzenia przewodu pokarmowego, wzdęcia, biegunki, bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w żołądku, niestrawność

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Rzadko: Wysypka, wyprysk, pokrzywka

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, łysienie

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo rzadko: bóle stawowe

### **4.9. Przedawkowanie**

Nie odnotowano żadnych przypadków przedawkowania z wystąpieniem objawów.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC - **C05CA54**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki chroniące naczynia żyłne, stabilizujące ścianę naczyń

Działanie farmakodynamiczne o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów zostało wykazane w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

W badaniach na zdrowych ochotnikach lub pacjentach z przewlekłą niewydolnością żylną mogą pojawić się następujące efekty farmakodynamiczne po zastosowaniu o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów:

- zmniejszenie przepuszczalności kapilar
- zmniejszenie refluksu żylny - tętniczego
- przyspieszenie czasu wypełnienia żylnego
- zwiększenie przezskórnego tlenowego ciśnienia.

Wszystkie te objawy są zgodne z pierwotnym działaniem o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów na śródbłonek mikronaczyń, czego wynikiem jest zmniejszenie obrzęku.

Na poziomie komórkowym może wystąpić zdolność o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów do ochrony ściany żyłnej przed oksydacyjnym atakiem aktywnych komórek krwi oraz powinowactwo do śródbłonna kapilar i żył.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Standardyzowana mieszanina o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów składa się z mono-, di-, trój- i tetra- o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów, które różnią się liczbą podstawników hydroksyetylowych.

Po podaniu doustnym <sup>14</sup>C-o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów, maksymalne stężenie w osoczu krwi jest wykrywane po 2-9 godzinach a następnie stężenie w osoczu krwi zmniejsza się sukcesywnie w ciągu 40

godzin, po czym bardzo wolno następuje zmniejszenie stężenia. Tego typu obserwacja i wyniki otrzymane po podaniu *in vitro* wskazują na to, że o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy mogą być dystrybuowane do tkanek (zwłaszcza do śródbłonna naczyń), z których są sukcesywnie i powoli uwalniane z powrotem do krwioobiegu.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 27-29%.

Główną drogą przemian metabolicznych dla o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów, po podaniu doustnym, jest wątrobowa o-glukuronizacja. U ludzi zostało potwierdzone wydalanie z żółcią o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów i ich glukuronizowanych metabolitów. Ponadto badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że ma miejsce rozdzielanie o-glukuronizacyjne glikozydowego wiązania o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów, i podział centralnego pierścienia mono-o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów. O-(β-hydroksyetylo)-rutozydy i ich metabolity są wydalone obiema drogami: z żółcią i przez nerki. Wydalanie przez nerki jest zakończone po 48 godzinach. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji głównego składnika o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów, trój-o-(β-hydroksyetylo)-rutozydu, wynosi 18,3 godzin w granicach od 13,5 do 25,7 godzin.

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy nie przenikają przez barierę krew/mózg. W następstwie podania doustnego lub *iv.*, pasaż przezłożyskowy o-(β-hydroksyetylo)-rutozydów jest minimalny, jedynie śladowe ilości znaleziono w płodach szczurów i myszy. Podobnie, tylko śladowe ilości zostały znalezione w mleku karmiących szczurów.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

O-(β-hydroksyetylo)-rutozydy były badane pod względem bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po dawkach jednorazowych, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję jak również tolerancji miejscowej. Badania przedkliniczne wykazały brak właściwości toksycznych mających związek kliniczny, oraz korzystną tolerancję, wskazującą na bardzo małe ryzyko działania toksycznego i brak szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Toksyczność po dawkach pojedynczych

Badania dotyczące toksyczności ostrej na różnych modelach zwierzęcych wykazały, że o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy są dobrze tolerowane nawet w dużych dawkach.

LD<sub>50</sub> po podaniu doustnym nie może być oznaczone (> 5000 mg/kg mc.). Nie zaobserwowano żadnych objawów toksyczności nawet po dawce 5000 mg/kg mc.

Tolerancja po podaniu dożylnym u myszy i szczurów była dobra powyżej 1000 mg/kg mc.

Działanie toksyczne zaobserwowano tylko u szczurów, jako umiarkowane i niespecyficzne objawy takie jak zmniejszona aktywność, ataksja i duszność.

Podanie dożylnie 5000 mg/kg mc. wywołuje podobne objawy u psów.

#### Toksyczność po dawkach wielokrotnych

W badaniach toksyczności podostrej w czasie 90 dni na szczurach oraz 30-90 dni na psach, nie zaobserwowano żadnych specyficznych objawów toksycznych, związanych z o-(β-hydroksyetylo)-rutozydami. Nie znaleziono żadnych oznak występowania specyficznych właściwości organotoksycznych.

#### Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej, trwające 52 tygodnie, przeprowadzono u myszy i szczurów.

U myszy zastosowano dawkę 5 000 mg/kg mc. na dawkę i nie zaobserwowano patologicznych zmian wywołanych przez o-(β-hydroksyetylo)-rutozydy.

U szczurów podawano przewlekłe dawkę do 2 700 mg/kg mc., co spowodowało słabe i niespecyficzne objawy toksyczne tj. zmniejszenie łaknienia, obniżenie masy ciała oraz po podaniu 900 mg/kg mc. obniżenie hematokrytu i hemoglobiny.

Wszystkie ww. objawy są uważane za konsekwencje zastosowania dużych dawek.

Nawet przy stosowaniu najwyższych dawek nie zaobserwowano występowania jednoznacznych objawów toksyczności ogólnoustrojowej.

Nie zaobserwowano też występowania organotoksyczności.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Uzyskane ostatnio dane z badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych na szczurach i królikach nie wykazały żadnego wpływu o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów na płodność, rozwój embrionu i płodu oraz na fazę około- i poporodową cyklu reprodukcyjnego.

Nie zaobserwowano zmian w płodności ani zachowaniach godowych potomstwa zwierząt, którym podawano o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydy.

#### Potencjał mutagenny

Potencjał mutagenny o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów był badany *in vitro* za pomocą następujących testów: testu Ames, specyficznego testu na mutagenność miejscową, testu na aberracje chromosomowe, testu na zmiany komórkowe; oraz testu *in vivo* (test mikrojądrowy).

Nie stwierdzono właściwości mutagennych lub zmian komórkowych po stosowaniu o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów.

#### Onkogenność i karcynogenność

Nie były prowadzone regularne badania na onkogenne i karcynogenne właściwości o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów.

Jednakże badania potencjału genotoksycznego nie wykazały żadnych objawów mutagennych ani objawów zmian komórkowych, które mogłyby wystąpić po zastosowaniu o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów. Ponadto, badania długotrwałego stosowania o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydów, powyżej 52 tygodni, nie wykazały żadnej oznaki występowania działania hiperplastycznego, dysplastycznego, zwyrodnieniowego lub nowotworowego.

#### Toksyczność miejscowa

Zgodnie z wynikami testu na świnkach morskich, o-( $\beta$ -hydroksyetylo)-rutozydy nie wykazują działania drażniącego ani uczulającego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz składników pomocniczych**

Glikol polietylenowy 6000

Magnezu stearynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie znane.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry AL/PCV/PE/PVdC zawierające 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek) w tekturowym pudełku

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Consumer Health GmbH  
Zielstattstrasse 40, 81379 Monachium, Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 7632

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

1 kwietnia 1998  
22 lipca 2003  
29 kwietnia 2004  
27 czerwca 2008

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Małgorzata Wronowska  
Dyrektor Medyczny  
Europa Centralna

Marzena Wieczorek  
Trener Medyczny