

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avaricon[®], 300 mg, kapsule, tvrde

INN: trokserutin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 300 mg trokserutina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsula, tvrda je ispunjena granulatom žute boje.

Telo kapsule je bordo boje neprovidno, a kapa je crne boje, neprovidna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija simptoma vezanih za hroničnu vensku insuficijenciju (HVI) i akutni hemoroidalni sindrom.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučena početna doza je:

- 300 mg (1 kapsula) tri puta dnevno do povlačenja simptoma. Doza održavanja je 300 mg (1 kapsula) dva puta dnevno. Terapija treba da traje najmanje 2-4 nedelje.

Kapsule treba cele progutati, sa dovoljnom količinom tečnosti, poželjno tokom obroka, da bi se sprečila iritacija gastro-intestinalnog trakta.

– Akutni hemoroidalni sindrom:

Ukoliko se znaci akutnog hemoroidalnog simptoma ne povuku u roku od 15 dana, potrebno je da se pacijent obrati za savet lekaru ili farmaceutu.

– Venska insuficijencija:

Ovom terapijom se postižu najbolji rezultati u kombinaciji sa zdravim životnim navikama. Pacijenta treba savetovati da izbegava izlaganje sunčevoj svetlosti, toploti, produženo stajanje i povećavanje telesne mase. Šetnja i nošenje specijalnih čarapa za vene pospešuju vensku cirkulaciju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti kod kojih postoji oticanje donjih ekstremiteta usled bolesti srca, bubrega ili jetre ne smeju da uzimaju trokserutin s obzirom na to da njegov efekat nije pokazan u ovim indikacijama.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost trokserutina kod dece nije utvrđena i zbog toga se njegova upotreba za ovu populaciju ne preporučuje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate interakcije sa drugim lekovima.

Trokserutin ne pokazuje interakcije sa antikoagulansima kumarinskog tipa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni trokserutina u prvom trimestru trudnoće. Uticaj trokserutina tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće je procenjivan na više od 1400 trudnica i nije bilo dokaza poremećaja razvoja fetusa. Upotreba trokserutina u trudnoći se savetuje jedino nakon pažljive procene rizika i koristi prilikom upotrebe.

Dojenje

Kod ljudi nisu sprovedene studije koje pokazuju da li se trokserutin izlučuje u majčino mleko. Odluku da li da se tokom dojenja uzima trokserutin, treba doneti uz konsultaciju sa svojim lekarom.

U studijama na životinjama je primećena mala količina trokserutina u mleku, čak i pri primenjenim velikim dozama, i nije bilo uticaja na mladunce. Zbog toga je, pri primeni terapijskih doza, količina izlučena leka u mleko verovatno bezopasna za novorođenče.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Trokserutin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pojava zamora i vrtoglavice su veoma retko prijavljeni kod pacijenata koji koriste ovaj lek. Ukoliko se ipak jave ovi simptomi ne treba upravljati vozilima i rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Trokserutin u retkim slučajevima može izazvati gastrointestinalne i kožne neželjene reakcije poput nadutosti, proliva, bolova u stomaku, nelagode u želucu, dispepsije, osipa, svraba ili urtikarije. Vrlo retko se javljaju vrtoglavica, glavobolja, crvenilo, zamor ili reakcije preosetljivosti poput anafilaktičkih reakcija.

Učestalost neželjenih dejstava definiše se na osnovu sledećih kriterijuma:

Veoma česta: $\geq 1/10$

Česta: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremena: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retka: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Veoma retka: $< 1/10000$

Nepoznata učestalost: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Sistem organa <u>učestalost</u>	Neželjene reakcije
Poremećaj imunskog sistema Veoma retko	reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije
Poremećaji nervnog sistema Veoma retko	vrtočlavica glavobolja
Vaskularni poremećaji Veoma retko	<u>naleti crvenila</u>
Gastrointestinalni poremećaji Retko	povraćanje dijareja bol u stomaku nelagodnost u želucu dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Retko	osip svrab urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene Veoma retko	<u>zamor</u>

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Trokserutin se upotrebljava više od 30 godina i nisu poznati slučajevi predoziranja. Ne očekuju se trovanja usled predoziranja trokserutinom. Test akutne toksičnosti takođe nije pokazao specifičan način trovanja. Zbog toga nisu dostupne informacije o lečenju trovanja usled predoziranja trokserutinom. Terapija bi morala biti usmerena na lečenje simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva za stabilizaciju kapilara; bioflavonoidi.

ATC šifra: C05CA04

Farmakodinamski efekat hidroksietil-rutozida (HR) je pokazan u različitim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Na

celularnom nivou sposobnost HR da zaštite vaskularni zid od oksidativnih napada aktiviranih krvnih ćelija i njihov afinitet za endotel kapilara i venula je moguće pokazati.

U studijama na zdravim dobrovoljcima i sa pacijentima koji pate od hronične venske insuficijencije sledeći farmakodinamski efekti HR su bili pokazani:

- redukcija kapilarne permeabilnosti
- obnavljanje veno-arterionalnog refleksa
- povećanje vremena venskog punjenja
- povećanje transkutanog kiseoničnog pritiska

Svi ovi efekti su kompatibilni sa primarnim efektom HR na mikrovaskularni endotel, koji rezultira smanjivanjem edema.

Meta analiza upotrebe trokserutina u terapiji akutnog hemoroidalnog sindroma je pokazala na osnovu rezultata 14 randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija, u poređenju sa placebom, na ukupno 1514 pacijenata, smanjenje rizika za pogoršanje simptoma kao što je smanjenje rizika za krvarenje, bol, svrab i rekurentnost hemoroidalnog sindroma.

5.2. Farmakokinetički podaci

Standardizovana mešavina HR sadrži mono-HR, di-HR, tri-HR i tetra-HR, koji se razlikuju u broju hidroksietil supstituenata.

Posle peroralne primene HR, najveća koncentracija u plazmi je zabeležena posle 2-9 sati. Nivo u plazmi se menja progresivno do 40 sata, posle kojeg se menja jako sporo. Ovakvi rezultati dobijeni posle i.v. primene, govore da se HR mogu raspoređivati u tkivima (naročito u endotelu krvnih sudova), iz kojih se progresivno i polako oslobađaju u cirkulaciju.

Vezivanje za proteine plazme je reverzibilno i kreće se u rasponu od 4 do 52,5%.

Glavni metabolički put HR posle oralne primene je hepatička O-glukuronizacija. Bilijarni put eliminacije HR i njegovi glukuronizovani metaboliti su potvrđeni kod čoveka. Studije sa C-HR na životinjama u laboratoriji su pokazale da dodatno na glukuronizaciju dolazi glikozidno cepanje HR, i cepanje centralnog prstena kod mono-HR. HR i njegovi metaboliti se izlučuju putem jetre i bubrega. Ekskrecija putem bubrega je kompletna posle 48 sati. Poluvreme eliminacije konstituenta HR, tri-HR, je 18,3 sata sa rasponom od 13,5 do 25,7 sati.

U eksperimentima na životinjama može se pokazati da HR ne prolaze krvno-moždanu barijeru. Posle peroralne ili i.v. primene, prolaz kroz placentu HR je minimalan, samo su prolazni tragovi nađeni u fetusu pacova i miševa. Slično, samo tragovi su nađeni u mleku ženki pacova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

HR su bili ispitivani što se tiče sigurnosti, toksičnosti posle uzimanja jedne doze, toksičnosti posle ponovljenog doziranja, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti kao i lokalne tolerancije. Pretklinički podaci pokazuju gotovo potpuno odsustvo klinički relevantnih toksikoloških karakteristika i dobru podnošljivost, pokazujući veoma nizak toksikološki rizik i ne naročiti rizik za ljude.

Toksičnost kod jednokratnog doziranja

Kod testa na akutnu toksičnost kod različitih životinjskih modela, HR su bili dobro podnošljivi čak i u jako velikim dozama.

LD₅₀ posle peroralne primene nije bilo moguće izmeriti (>5000 mg/kg t.m.). Nije bilo primećenih znakova toksičnosti čak ni kod 5000 mg/kg telesne mase. Tolerancija posle intravenske primene kod miševa i pacova je bila preko 1000 mg/kg t.m. Znakovi toksičnosti mogli su da se primeće samo kod pacova i mereni su blagi i nespecifični simptomi kao što su smanjivanje aktivnosti, ataksija i dispneja.

Intravenska aplikacija od 5000 mg/kg t.m. produkovala je iste rezultate kod psa.

Toksičnost pri ponovljenom doziranju

U ispitivanju subakutne toksičnosti u periodu od 90 dana kod pacova i 30 do 90 dana kod pasa, nije bilo specifičnih sa HR povezanih znakova i simptoma toksičnosti koji su primećeni. Nisu primećene nikakve specifične organotoksične karakteristike.

Studije za hroničnu toksičnost koje su trajale 52 nedelje su bile sprovedene kod pacova i miševa: kod miševa, doza od 5000 mg/kg t.m./dnevno nije dovela do patoloških promena koje bi se mogle pripisati HR. Kod pacova, ponovljena primena do 2700 mg/kg t.m./dnevno rezultirala je blagim, nespecifičnim znakovima toksičnosti, kao što su smanjivanje uzimanja hrane, smanjenje povećanja telesne mase i blago smanjenje hematokrita i hemoglobina prilikom primene doze od 900 mg/kg t.m., za koju je bitno da je posledica velikih doza. Čak i pri najvećim dozama, nije bilo nesumnjivih dokaza sistemske toksičnosti. Nije primećena organotoksična aktivnost.

Reproduktivna toksičnost

Rezultati najnovijih, ICH-usklađenih studija reproduktivne toksičnosti kod pacova i zečeva nisu pokazale uticaj HR na plodnost, embrionalni i fetalni razvoj, ili peri- i postnatalnu fazu reproduktivnog ciklusa. Nije bilo uticaja na reproduktivnu sposobnost ili promene ponašanja kod potomstva sa HR tretiranih pacova.

Mutageni potencijal

Mutageni potencijal je ispitivan *in vitro* testovima: Amesov test, mutageni test na specifičnom lokusu, test hromozomske aberacije, test ćelijske transformacije i u *in vivo* uslovima (mikronukleusni test). Nije bilo nikakvih znakova mutagenosti ili mogućnosti ćelijske transformacije sa HR.

Onkogeni/kancerogeni potencijal

Studije na onkogeni/karcinogeni potencijal terapije sa HR nisu sprovedene. Ipak, studije za genotoksični potencijal nisu pokazale mutageni ni efekat transformacije ćelija uzrokovan terapijom sa HR. Osim toga, u studijama sa hroničnom primenom kod glodara koje su trajale do 52 nedelje ustanovljeno je da nije bilo znakova hiperplazije, displazije, degenerativne ili neoplastične aktivnosti.

Lokalna toksičnost

U skladu sa rezultatima maksimizacionog testa kod svinja, HR nisu ispoljili senzitivnu ili iritacionu aktivnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Povidon 90 F
Talk
Magnezijum-stearat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVdC/Al blister sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 30 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC Industrijska 8, Obrenovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04386-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.02.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.