

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COREFLUX 600 ULS/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă conțin sulodexide 600 ULS (unități lipasemice sulodexide).

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 18 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Patologie vasculară cu risc de tromboză.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Coreflux 600 ULS) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se inițieze tratamentul cu soluția injectabilă Coreflux 600 ULS și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Coreflux 250 ULS timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an. Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Copii și adolescenți

Pentru indicațiile terapeutice, tratamentul cu Coreflux la copii și adolescenți nu este relevant.

Nu a fost încă stabilită siguranța și eficacitatea administrării sulodexide la copii cu vârsta sub 18 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Diateză și boli hemoragice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Datorită proprietăților farmaco-toxicologice ale sulodexidei, medicamentul nu are precauții speciale de utilizare.

Totuși, când un tratament anticoagulant este în desfășurare, se recomandă monitorizarea parametrilor coagulării.

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic este „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece sulodexide este o moleculă de tip heparinic, poate crește efectele anticoagulante ale heparinei și ale anticoagulantelor orale dacă se administrează simultan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datele privind administrarea sulodexide la gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute de la gravide).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

La om, nu se cunoaște dacă Sulodexide/metaboliții acesteia se excretă în lapte. Cu toate acestea, date privind alți glicozaminoglicani arată ca aceștia nu sunt excretați în lapte.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite administrarea Sulodexide în timpul sarcinii și alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

COREFLUX nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Apar ocazional.

Durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării.

Reacțiile adverse asociate Sulodexide au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$);

rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$);

foarte rare ($< 1/10000$);

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Studii clinice

Datele provenite din studii diferite de la 3258 pacienți tratați cu doză standard și perioada de timp recomandată.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: cefalee.

Foarte rare: pierderea conștienței.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: vertij.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri în etajul abdominal superior, diaree, gastralgii, greață.

Mai puțin frecvente: disconfort abdominal, dispepsie, flatulență, vărsături.

Foarte rare: hemoragie gastrică, edem periferic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Mai puțin frecvente: eczeme, eritem, urticarie

Experiența după punerea pe piață

În plus la reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice și descrise mai sus, după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate următoarele reacții adverse.

Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile:

anemie, dureri abdominale, tulburări gastro-intestinale, melenă, tulburări ale metabolismului proteinelor plasmatică, edem genital, eritem genital, metroragii, edem angioneurotic, echimoze.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Singurul efect care poate să apară în caz de supradozaj este hemoragia. În caz de hemoragie este necesară administrarea de sulfat de protamină 1% (3 ml intravenos = 30 mg).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sânge și organe hematopoetice, anticoagulante, produse antitrombotice, grupul heparinei, codul ATC: B01AB11.

Sulodexide prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. Numeroasele studii clinice au demonstrat, după administrarea parenterală și orală, activitatea antitrombotică a sulodexidei; această acțiune este datorată inhibării dependente de doză a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată.

De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator.

Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, situație întâlnită frecvent la pacienții cu afecțiuni vasculare cu risc trombotic crescut; această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatică ale fibrinogenului. Profilul farmacologic al sulodexidei descris anterior este completat și cu acțiunea de normalizare a concentrațiilor plasmatică crescute ale lipidelor, realizată prin activarea lipoproteinlipazei.

Studiile clinice efectuate pentru a demonstra alte posibile efecte pe lângă cele menționate anterior, eficace în terapia primară, au confirmat că administrarea de COREFLUX nu are efecte anticoagulante.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Pe baza efectelor farmacodinamice ale medicamentului s-a demonstrat că după administrarea orală, intraduodenală, intraileală și rectală, la șobolan a sulodexidului marcat cu fluoresceină, acesta traversează bariera gastro-intestinală.

Corelațiile doză-efect și doză-timp au fost stabilite la șobolan și iepure după administrarea pe căile indicate mai sus. Substanța marcată este inițial acumulată în celulele intestinale și apoi eliminată în sistemul circulator. Concentrația substanței marcate crește semnificativ în timp la nivelul creierului, rinichiului, inimii, ficatului, plămânilor, testiculelor și plasmiei. Testele farmacologice efectuate la om după administrarea intramusculară și intravenoasă a produsului, au arătat o relație lineară doză-efect.

Metabolizarea a fost în principal hepatică, iar excreția în principal urinară.

Studiile clinice efectuate cu sulodexid marcat au arătat că după administrarea orală, prima concentrație plasmatică maximă se atinge după 2 ore și cea de-a doua între 4 și 6 ore, după ce medicamentul nu mai este detectat în plasmă; reapare după aproximativ 12 ore și apoi concentrația lui plasmatică rămâne constantă până la aproximativ 48 ore. Concentrația plasmatică constantă ce apare după 12 ore este probabil datorată eliberării lente a medicamentului din organele de distribuție și în special din endoteliul vascular.

Excreția urinară: utilizând produsul marcat, 55,23% din radioactivitatea administrată este excretată prin urină în timpul primelor 96 ore. Această eliminare prezintă o concentrație urinară maximă după aproximativ 12 ore și o valoare urinară medie de 17,6% din doza administrată în intervalul 0-24 ore; o a doua concentrație urinară maximă apare după aproximativ 36 ore cu o eliminare urinară de 22% între 24-48 ore; a treia concentrație urinară maximă apare la aproximativ 78 ore cu o eliminare urinară de aproximativ 14,9% între 48-96 ore.

După 96 ore în probele recoltate nu se mai detectează radioactivitate.

Excreția prin materii fecale: radioactivitatea totală recuperată din materiile fecale este de 23% în primele 24 ore, după care nu se mai detectează substanță marcată.

Ațiunea terapeutică a sulodexidului a fost întotdeauna evaluată la pacienții cu patologie vasculară cu risc trombotic atât la nivel arterial cât și venos.

Medicamentul a demonstrat că este eficace în special la pacienții vârstnici și la pacienții diabetici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută: sulodexide administrat oral la șoarece și șobolan nu produce nici un efect toxic până la doze de 240 mg sulodexide/kg; DL₅₀ la șoarece este >9000 mg sulodexide/kg, în administrare orală și 1980 mg sulodexide/kg, în administrare intraperitoneală; DL₅₀ la șobolan este >9000 mg sulodexide/kg, în administrare orală și 2385 mg sulodexide/kg, în administrare intraperitoneală.

Toxicitate subacută: administrarea la câine a unei doze de 10 mg sulodexide/kg timp de 21 zile nu a relevat fenomene de intoleranță, variații ale parametrilor hematologici și modificări anatomopatologice în principalele organe.

Toxicitate cronică: administrarea orală la șobolan și câine a unei doze de 20 mg sulodexide/kg timp de 180 zile, nu a determinat modificări importante ale parametrilor hematologici, urinari și fecali și parametrii histologici ai principalelor organe.

Toxicitate fetală: în testele de toxicitate fetală efectuate la șobolan și iepure (25 mg sulodexide/kg în administrare orală) nu au existat efecte embrio-fetotoxice.

Mutagenitate: nu s-a observat efect mutagen în următoarelor teste: Ames, sinteza reparatorie ADN neprogramată în limfocitele umane (UDS) nici o disjuncție la *Aspergillus*; crossing over la *Aspergillus*; inhibitor al metioninei la *Aspergillus*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu,
apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Deoarece sulodexide este un acid polizaharidic, dacă se administrează în asociere cu alte substanțe poate interacționa prin formarea de complexe cu substanța de bază. Incompatibilitățile cele mai cunoscute pentru astfel de asocieri sunt: vitamina K, vitamine din complexul B, hidrocortizon, hialuronidaza, gluconat de calciu, săruri cuaternale de amoniu, cloramfenicol, tetraciclina, streptomicină.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.
A nu se congela. A nu se păstra la frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, cu inel de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanience S.R.L.
Str. Frederic Chopin, sector 2,
București, România
Fabricat sub licența Aesculapius Farmaceutici S.R.L. - Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6731/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2014