

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Flevenol<sup>®</sup>, 500 mg, film tablete

INN: diosmin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 500 mg diosmina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna film tableta sadrži 4,626 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Ružičaste, duguljaste, bikonveksne obložene tablete sa utisnutom oznakom "D500" sa jedne strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

- Terapija simptoma hronične venske insuficijencije (teške noge, bol, jutarnji umor nogu)
- Simptomatska terapija akutnog hemoroidalnog sindroma.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

*Simptomatska terapija hronične venske insuficijencije:*

Preporučeni način doziranja: 2 tablete dnevno (1 tableta u vreme ručka i 1 tableta uveče).

*Simptomatska terapija akutnog hemoroidalnog sindroma:*

Preporučeni način doziranja: 6 tableta dnevno tokom prvih 4 dana, a zatim 4 tablete dnevno tokom narednih 3 dana.

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost kod dece i adolescenata nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

*Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Ne postoje posebne smernice za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

*Stariji pacijenti*

Ne postoje posebne smernice za doziranje kod starijih pacijenata.

##### Način primene

Flevenol je namenjen za oralnu primenu. Flevenol tablete treba uzimati uz obrok. Tablete treba progutati cele bez žvakanja i sa dovoljnom količinom tečnosti.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Treba uzeti u obzir prilikom korišćenja ovog leka da efikasnost i bezbednost nije proučavana u sledećim grupama/uslovima:

- deca i adolescenti (do 18 godina)
- oštećenja funkcije jetre i/ili bubrega

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Kliničke studije ispitivanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih interakcija diosmina sa drugim lekovima ili diosmina sa hranom nisu sprovedene.

Uzimajući u obzir dugogodišnje postmarketinško iskustvo u primeni ovog leka, slučajevi interakcija leka Flevenol sa drugim lekovima nisu zabeženi.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### **Trudnoća**

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktni ili indirektni štetni efekat leka na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj.

Raspoloživi podaci iz nekoliko kliničkih studija su previše ograničena da bi se isključio rizik, stoga primena diosmina nije preporučljiva tokom trudnoće.

#### **Dojenje**

Nije poznato da li se diosmin izlučuju u majčino mleko.

U odsustvu dodatnih informacija Flevenol ne treba primenjivati kod žena koje doje.

#### **Plodnost**

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti pokazano je da ovaj lek ne utiče na plodnost mužjaka i ženki pacova. Nema dostupnih kliničkih podataka o upotrebi diosmina i uticaju na plodnost.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Zasnovano na bezbedonosnom profilu, Lek Flevenol nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Gastrointestinalna neželjena dejstva su najčešće prijavljivana neželjena dejstva. Ona uključuju: mučninu, dispepsiju, povraćanje i dijareju.

Najozbiljnije neželjeno dejstvo povezano sa upotrebom diosmina je angioedem.

Sva neželjena dejstva su grupisana u tabeli ispod po klasama sistema organa (*System Organ Class – SOC*) u skladu sa MedDRA terminologijom i prema učestalosti pojavljivanja.

Učestalost javljanja neželjenih dejstava definisana je na sledeći način:

Veoma često:  $\geq 1/10$ ;

Često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ;

Povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ;

Retko:  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ;

Veoma retko:  $< 1/10000$ ;

Nepoznato: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

| <i>Klasa sistema organa (SOC)</i> | <i>Često</i>  | <i>Povremeno</i> | <i>Retko</i>                         | <i>Nepoznato</i>                           |
|-----------------------------------|---|------------------|--------------------------------------|--|
| Poremećaji nervnog sistema        | Nesanica, ošamućenost, umor, anksioznost, grčevi, pospanost |                  | vrtočlavica, glavobolja, malaksalost |  |
| Gastrointestinalni poremećaji     | Dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje                   | Kolitis          |                                      |  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |   |                  | Osip po koži, pruritus, urtikarija   | edem lica, usana i očnih kapaka, angioedem |
| Kardiološki poremećaji            | Palpitacije, hipotenzija                                    |                  |                                      |  |

#### 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja lekom Flevenol.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Vazoprotektivi; Sredstva za stabilizaciju kapilara; Bioflavonoidi

**ATC šifra:** C05CA03

#### Mehanizam dejstva

##### *Aktivnost na nivou vena*

Ovaj lek redukuje predispoziciju vena za vazodilataciju i smanjuje venski zastoj.

##### *Aktivnost na nivou mikrocirkulacije*

Ovaj lek redukuje kapilarnu permeabilnost i povećava kapilarni otpor.

#### Farmakodinamski efekti

Farmakološka aktivnost ovog leka kod ljudi potvrđena je kontrolisanim, dvostruko-slepim kliničkim studijama, u kojima su, za potvrdu efikasnosti aktivne supstance na vensku hemodinamiku korišćene objektivne i kvantitativne metode.

##### *Dejstvo na venski tonus*

Ovaj lek povećava venski tonus i stoga, redukuje kapacitivnost, rastegljivost i zastoj krvi: pletizmografija venske okluzije živinim meračem pokazala je smanjenje vremena pražnjenja vena.

Krajnji efekat je smanjenje venske hipertenzije kod pacijenata sa venskom insuficijencijom.

##### *Dejstva na limfni sistem*

Diosmin stimuliše limfnu aktivnost poboljšavajući drenažu intersticijalnog prostora i povećavajući limfni protok. Primena 1g dnevno u trajanju od 28 dana je u stanju da redukuje prečnik limfnog kapilara i intralimfni pritisak, povećavajući broj funkcionalnih limfnih kapilara kod pacijenata sa teškom hroničnom venskom insuficijencijom, kod kojih nema venskih ulkusa.

##### *Antiinflamatorna dejstva*

Diosmin redukuje različite inflamatorne pokazatelje u perifernoj mikrovaskularnoj mreži. U *in vitro* ispitivanjima i ispitivanjima na životinjama, pokazano je da diosmin redukuje oslobađanje različitih inflamatornih medijatora – prostaglandina E2 i F2 $\alpha$  (PGE2 i PGF2 $\alpha$ ) i tromboksana A2 (TxA2). Posedično, diosmin inhibira adheziju leukocita za vaskularni zid i redukuje kapilarni permeabilitet i rezistenciju, što favorizuje vensko vraćanje.

##### *Efekti na mikrocirkulaciju*

Kontrolisanim, dvostruko-slepim kliničkim studijama je pokazana statistički značajna razlika između primene diosmina i placeba. Kod pacijenata sa simptomima kapilarne fragilnosti, lečenje diosminom je povećalo kapilarnu otpornost, što je izmereno angiostereometrijom.

Koristeći tehnetium-obeleženi albumin ili pletizmografiju, primećeno je takođe smanjenje kapilarne permeabilnosti nakon primene 1 g dnevno diosmina u trajanju od 6 nedelja. Ovaj efekat je dozno zavisian.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

U kontrolisanim, dvostruko-slepim kliničkim ispitivanjima dokazana je terapijska aktivnost leka kod odraslih kao dodatak konvencionalnoj terapiji HVI kao kratkotrajna terapija leka kod lečenja pacijenata sa simptomima hronične venske insuficijencije (HVI).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Nakon oralne primene, diosmin se brzo hidrolizuje u crevima pod dejstvom crevne flore i resorbuje se kao njegov aglikonski derivat, diosmetin. Oralna bioraspoloživost je otprilike 57,9 %.

### Distribucija

Diosmetin ima volumen distribucije od 62,1 L što ukazuje na široku distribuciju u tkivima.

### Biotransformacija

Diosmetin se ekstenzivno metaboliše do fenolnih kiselina ili njihovih glukuronidnih derivata aglikona, koji se eliminišu urinom.

Glavni metabolit koji je nađen u urinu kod ljudi je m-hidroksi-fenilpropionska kiselina koja se uglavnom izlučuje u konjugovanom obliku. U manjim količinama pronađeni su i metaboliti fenolne kiseline koji odgovaraju 3-hidroksi-4 metoksibenzoevoj kiselini, 3-metoksi-4-hidroksifenilacetatnoj kiselini i 3,4-dihidroksi benzojevoj kiselini.

### Eliminacija

Poluvreme eliminacije diosmetina ima srednju vrednost od 31,5 sati, i kreće se u rasponu između 26 i 43 sata. U studiji sa diosminom obeleženim radioaktivnim ugljenikovim izotopom C<sup>14</sup> pokazano je da se 34% doze izluči urinom i fecesom tokom prvih 24 sata i približno 86% doze se izluči urinom i fecesom tokom prvih 48 sati.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pri oralnoj primeni leka kod miševa, pacova i majmuna, u dozama 180 puta većim od terapijske doze leka kod ljudi, nije pokazan toksičan ili letalni efekat.

Ispitivanja na pacovima nisu pokazala embriotoksične ili teratogene efekte. Reproductivne toksikološke studije sprovedene na pacovima nisu imale uticaja na fertilitet. Nije pokazano oštećenje reproductivne funkcije kod pacova nakon primene oralne doze koja je odgovarala 37 puta dnevnim terapijskim dozama i koja se odnosila na fertilitet kod životinja, embriotoksičnost i perinatalni i postnatalni razvoj kod generacija koje su rođene od tretiranih roditelja.

*In vitro* i *in vivo* ispitivanjima je pokazano da lek nema mutageni potencijal.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Jezero tablete

Želatin;

Natrijum-skrobglikolat;

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Talk;

Magnezijum-stearat;

Voda, prečišćena.

#### Film tablete

- Opadry OY-L28900 White:

Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza (E464);

Titan-dioksid (E171);

Makrogol 4000;

- Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);

- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC – Al blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 film tableta) 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**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,  
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

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

Broj prve dozvole: 515-01-00127-19-001

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

Datum prve dozvole: 02.07.2014.  
Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2019.