

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Flebaven® 500 mg film tablete

INN: diosmin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg mikronizovanog diosmina.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Braonkasto-žute, bikonveksne film tablete, oblika kapsule. Dimenzije tableta: 16,0 mm x 8,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Flebaven je indikovano kod odraslih za:

- Terapiju znakova i simptoma hronične venske insuficijencije, kao što je osećaj težine u nogama, bol, umor nogu, nemirne noge, noćni grčevi, edem i trofične promene;
- Terapiju simptoma povezanih sa akutnim hemoroidalnim oboljenjem.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Hronična venska insuficijencija*

Uobičajena dnevna doza je 2 tablete, uzete u jednoj dozi ili podeljene u 2 doze.

Terapija treba da traje najmanje 4 do 5 nedelja.

##### *Akutni hemoroidalni sindrom*

Tokom prvih 4 dana lečenja dnevna doza je 6 tableta. Nakon toga sledeća 3 dana preporučena doza je 4 tablete. Preporučena dnevna doza održavanja je 2 tablete.

Za ovu indikaciju Flebaven je namenjen samo za kratkotrajnu primenu (videti deo 4.4).

##### Pedijatrijska populacija

Usled nedovoljno podataka lek Flebaven ne bi trebalo koristiti kod dece.

##### Posebne populacije

Nije sprovedeno ispitivanje doziranja kod pacijenata sa bubrežnim i/ili hepatičnim oštećenjem ili kod starijih pacijenata. Na osnovu raspoloživih podataka, nije zabeležen poseban rizik kod ovih grupa pacijenata.

##### Način primene

Oralna upotreba.

Tablete treba uzimati uz obrok.

### **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**

Lečenje akutnog hemoroidalnog sindroma lekom Flebaven, nije zamena za specifičnu terapiju ostalih analnih poremećaja. Lečenje treba da bude kratkotrajno. Ukoliko simptomi potraju, potrebno je odraditi proktokološki pregled i ponovno razmotriti terapiju.

Kod pacijenata sa hroničnom venskom insuficijencijom, lečenje je najuspešnije u kombinaciji sa zdravim životnim navikama:

- izbegavanjem prekomernog izlaganja suncu i dugog stajanja,
- održavanjem odgovarajuće telesne težine,
- nošenjem specijalnih čarapa, što može poboljšati cirkulaciju kod nekih pacijenata.

Poseban oprez potreban je ukoliko se stanje pogorša tokom lečenja, što se može ispoljiti kao zapaljenje kože, zapaljenje vena, supkutana induracija, jak bol, ulceri na koži ili atipični simptomi, tj. trenutno oticanje jedne ili obe noge.

Lek Flebaven ne utiče na smanjivanje otoka donjih ekstremiteta, kada je ono uzrokovano srčanim oboljenjem, oboljenjem bubrega ili jetre.

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

Kliničke studije ispitivanja interakcija nisu sprovedene. U postmarketinškom periodu, nisu zabeleženi slučajevi interakcije diosmina i drugih lekova.

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

#### *Trudnoća*

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktne niti indirektne štetne efekte na graviditet, embrionalni ili fetalni razvoj (videti odeljak 5.3). Potreban je oprez kada se lek propisuje trudnicama.

#### *Laktacija*

Nije poznato da li se diosmin izlučuje humanim mlekom. Zbog toga bi trebalo izbegavati primenu diosmina u periodu dojenja.

#### *Fertilitet*

U studijama reproduktivne toksičnosti pokazano je da diosmin ne utiče na plodnost mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

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

Nisu sprovedene studije o uticaju diosmina na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu ukupnog bezbednosnog profila, diosmin nema ili ima neznatan uticaj na ove sposobnosti.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Većina neželjenih dejstava zabeleženih tokom primene diosmina su bila blaga i prolaznog karaktera. Uglavnom su bila povezana sa gastrointestinalnim poremećajima (dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

	<b>Česta</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Povremena</b> ( $\geq 1/1,000$ do $< 1/100$ )	<b>Retka</b> ( $\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$ )	<b>Nepoznata učestalost</b> (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja, malaksalost, vrtoglavica	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje	Kolitis		Abdominalni bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Svrab, osip, urtikarija	Edem lica, usana i očnih kapaka Angioedem (u izuzetnim slučajevima)

##### 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.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** vazoprotektivi, bioflavonoidi

**ATC šifra:** C05CA03

## Mehanizam dejstva

### *Aktivnost na nivou vena*

Diosmin redukuje distenzibilnost vena i smanjuje venski zastoj.

### *Aktivnost na nivou mikrocirkulacije*

Diosmin redukuje kapilarnu permeabilnost i povećava kapilarni otpor. On takođe pokazuje antiinflamatornu aktivnost zbog svog dejstva na sintezu prostaglandina

## Farmakodinamska dejstva

Farmakološka aktivnost diosmina kod ljudi je potvrđena kontrolisanim, dvostruko-slepim kliničkim studijama kao i primenom objektivnih i kvantitativnih metoda u ispitivanju delovanja aktivne supstance na vensku hemodinamiku.

### *Dejstva na venski tonus*

Diosmin pojačava venski tonus i stoga redukuje kapacitet, distenzibilnost 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 diosmina u dozi od 1 g dnevno, smanjuje prečnik limfnog kapilara i intralimfni pritisak, povećavajući broj funkcionalnih limfnih kapilara kod pacijenata sa teškom hroničnom venskom insuficijencijom, bez venskih ulkusa.

### *Dejstva 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 rezistenciju i smanjilo kliničke manifestacije.

Koristeći tehnecijumom obeleženi albumin ili pletizmografiju, primećeno je takođe smanjenje kapilarne permeabilnosti nakon primene diosmina u dozi od 1 g dnevno, u poređenju sa placebom.

## Klinička efikasnost i bezbednost

Kontrolisanim, dvostruko-slepim studijama je dokazano terapijsko dejstvo leka u lečenju simptoma potvrđene hronične venske bolesti (HVB) i u lečenju akutnog hemoroidalnog sindroma.

## **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 mikroniziranog diosmina je otprilike 60%.

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

Diosmetin se ekstenzivno metaboliše do fenolnih kiselina ili njihovih glicinskih, konjugovanih derivata, koji se eliminišu urinom. Predominatni 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 febnolne kiseline koji odgovaraju 3- hidroksi-4 metoksibenzoevoj kiselini i 3-metoksi4-hidroksifenilacetatnoj kiselini.

### *Eliminacija*

*Eliminacija* mikronizovanog diosmina je relativno brza i aproksimalno 34% diosmina obeleženog radioaktivnim

ugljenikovim izotopom C<sup>14</sup> se izluči urinom i fecesom tokom prva 24 sata, i aproksimalno 86% tokom prvih 48 sati. Gotovo pola doze se izluči fecesom u nepromenjenom obliku, kao diosmin ili diosmetin, dok se urinom ova dva jedinjenja ne izlučuju.

Poluvreme eliminacije diosmina ima srednju vrednost od 31,5 sati, i kreće se u rasponu od 26 i 43 sata.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Neklinički podaci zasnovani na studijama toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, nisu pokazali posebnu opasnost za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Pomoćne supstance u jezgru tablete:*

Celuloza, mikrokristalna

Polivinilalkohol 4-88

Natrijum-skrobglikolat

Talk

Magnezijum-stearat

*Pomoćne supstance u filmu tablete:*

Polivinilalkohol

Titan-dioksid

Makrogol 3000

Talk

Gvožđe(III)-oksid, žuti

### **6.2. Inkompatibilnost**

Inkompatibilije nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>**

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/PVDC//Al) sa 15 film tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2, 4, 6 ili 8 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30, 60, 90 ili 120 film tableta) i Uputstvom 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**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj dozvole:

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 30 x 500mg: 515-01-00980-16-001

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 60 x 500mg: 515-01-00981-16-001

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 90 x 500mg: 515-01-00982-16-001

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 120 x 500mg: 515-01-00983-16-001

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

Datum dozvole:

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 30 x 500mg: 30.10.2017.

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 60 x 500mg: 30.10.2017.

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 90 x 500mg: 30.10.2017.

Flebaven<sup>®</sup> 500 mg film tablete, 120 x 500mg: 30.10.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar 2017.