

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

FLEVENOL / ФЛЕВЕНОЛ), 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 500 mg диосмин.

Експципиенси со познат ефект: Флевенол 500 mg филм-обложени таблети содржат 4,626 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на експципиенси погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Розеникаво обоени, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети, со втисната ознака "D500" од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Флевенол е индициран кај:

-Симптоматски третман кај органска или функционална венско-лимфатична инсуфициенција (потечени, болни и уморни нозе), вклучително и адјувантна терапија на венозни улцери кај возрасни со потешкотии во долниот дел на нозете, болни и уморни долни екстремитети рано наутро и ноќни грчеви, едем, трофични пореметувања.

-Третман на функционални симптоми поврзани со акутен хемороидален напад и хронична хемороидална болест

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Венско-лимфатична инсуфициенција, венозни улцери и хронична хемороидална болест.

Препорачана дневна доза е две таблети. Една таблета наутро и една таблета навечер.

Акутен хемороидален напад



Препорачаната дневна доза е 6 таблети (3 x 2 таблети дневно) во тек на првите 4 дена, а после тоа 4 таблети (2 x 2 таблети дневно) во наредните 3 дена. Ова зголемување на дозата е привремено.

Педијатриска популација

Нема расположливи податоци.

Метод на администрација

Флевенол е наменет за перорална примена. Препорачливо е да се зема за време на оброк.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или некои од помошните супстанции наведени во дел 6.1

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хемороидален напад

Администрацијата на овој лек за симптоматски третман на акутен хемороидален напад не го исклучува било кој друг специфичен третман на други анални заболувања. Препорачлив е краткотраен третман. Ако симптомите не исчезнат набрзо, терапијата треба да се реevalуира после адекватен проктолошки преглед.

Венски заболувања

Се препорачува посебно внимание ако за време на третманот дојде до влошување на состојбата. Тоа може да се манифестира како невообичаена нелагодност, особено во едната нога, карактеризирано со оток, дисколорација на кожата, притисок или чувство на топлина, како и болка. Ова може да се симптоми на венска тромбоза во нозете.

Кај пациенти кои страдаат од нарушувања во венската циркулација, третманот со диосмин води до најдобри резултати доколку е комбиниран со добро избалансиран животен стил. Затоа треба да се избегнува изложување на сончева светлина, пролонгирано стоење и прекумерна тежина. Пешачење и носење на специјални компресиранки чорапи во многу случаи може да ја подобрат циркулацијата

Интолеранција на лактоза

Пациенти со ретки наследни заболувања на интолеранција на лактоза, Lapp лактаза дефициенција или глукоза-галактоза малапсорбција не би требало да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Не се направени студии за интеракција. Имајќи го предвид долгот пост маркетиншко следење не се пријавени интеракции со други лекови.



4.6 Фертилност, бременост и доење

Бременост

Постојат само лимитирани податоци за употребата на диосмин за време на бременост. Како мерка за претпазливост, употреба на Флеврол за време на бременост треба да се да се избегнува.

Студиите кај животни не индицираат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3)

Доење

Не е познато дали диосмин или метаболитите се излачуваат во мајчиното млеко. Флеврол не би требало да се употребува за време на доење.

Фертилност

Студиите за репродуктивна токсичност не покажуваат влијание на фертилноста кај машки и женски стаорци (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

Флеврол нема или има незначително влијание на способноста на возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Сите несакани ефекти се групирани во табелата подолу според класи на системи на органи (SOC) во согласност со MedDRA терминологија и според фреквенцијата на појавување.

Фреквенцијата на појавување на несакани ефекти е дефинирана на следниот начин:

Многу чести: $\geq 1/10$;

Чести: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Повремени: $\geq 1/1,000$, $< 1/100$;

Ретки: $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$;

Многу ретки: $< 1/10,000$;

Непозната фреквенција: честотата не може да се утврди врз основа на расположливите податоци



Класа на системи на органи (SOC)	Чести	Повремени	Ретки	Непозната фреквенција*
Нарушувања во нервниот систем	Несоница, вртоглавица, умор, вознемиреност, грчеви, поспаност		Несвестица, главоболка, малаксаност	

Гастроинтестинални нарушувања	Диареја, Диспепсија, Гадење, Повраќање	Колитис		Абдоминална болка*
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво			Осип по кожа, пруритис, уртикарија	Ангиедем (исклучително) Изолирани случаи на едем на лицето, усните и очните капаци.

*податоци добиени пост-маркетиншки

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не се пријавени случаи на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови кои ги стабилизираат капиларите: Биофлавоноиди, АТС код C05CA03

Механизам на дејство:

Активност на ниво на вените

Овој лек ја редуцира предиспозицијата на вените за вазодилатација и редуцира венска стаза.

Активност на ниво на микроциркулација

Овој лек ја редуцира пермеабилноста на капиларите и го зголемува капиларниот отпор.

Фармакодинамски ефект

Фармаколошката активност на овој лек кај луѓе, е докажана со контролирани двојно-слепи клинички студии а исто така и преку објективни и квантитативни



методи во истражување на влијаните на активната супстанца на венската хемодинамика.

Однос меѓу доза и ефект

Статистички сигнификантен однос меѓу дозата и ефектот е докажан за следниве венски плетизмографички параметри: венски капацитет, венска дилатација и време на празнење на вените. Најдобар однос доза-ефект е постигнат со употреба на две таблети дневно.

Ефект на венскиот тонус

Овој лек го зголемува венскиот тонус и со тоа ја редуцира капацитативноста, растегливоста и застојот на крвта: Плетизмографијата на венската оклузија со живини мерачи покажала намалување на времето на празнење на вените. Крајниот ефект е редукција на венската хипертензија кај пациенти со венска инсуфициенција.

Ефекти на лимфатичен систем

Диосмин ја стимулира лимфатичната активност подобрувајќи ја дренажата во интерстицијалниот простор и зголемувајќи го лимфатичниот проток. Администрација на 1 гр дневно во период од 28 дена има можност да го намали пречникот на лимфниот капилар и интралимфниот притисок, зголемувајќи го бројот на функционални лимфни капилари кај пациенти со тешка хронична венска инсуфициенција кои немаат венски улкуси.

Антиинфламаторни ефекти

Диосмин редуцира различни инфламаторни показатели во периферната микроваскуларна мрежа. Во in-vitro анализи и студии кај животни, диосмин редуцира ослободување на разни инфламаторни простагландин медијатори E2 и F2 α (PGE2 и PGF2 α) и тромбосан A2 (TxA2). Следствено, ја инхибира адхезијата на леукоцитите на сидот на крвните садови и го намалува капиларниот пермеабилитет и отпор што го фаворизира венското враќање.

Ефект на микроциркулација

Контролирани двојно-слепи клинички студии покажуваат статистички сигнификатна разлика помеѓу диосмин и плацебо. Кај пациенти со капиларна фрагилност, третманот со диосмин го зголемува капиларниот отпор што било измерено со ангиостереометрија.

Со користење на technetium-labelled албумин или плетизмографија забележано е истотакa намалување на капиларната пермеабилност после примена на 1гр дневно диосмин во период од 6 недели. Овој ефект е дозно зависен.

Клиничка ефикасност и безбедност

Контролирани, двојно-слепи клинички студии покажуваат терапевтска ефикасност на лекот во флебологија за третман на функционална и органска хронична венска инсуфициенција (CVD) во долните екстремитети и во проктологија за третман на хемороидална болест.



5.2 Фармакокинетика

Абсорпција

Интестиналните бактериски ензими го хидролизираат диосминот трансформирајќи го во диосметин, негов агликонски дериват кој што се абсорбира и пројавува дејство. Диосметинот како и други агликонски деривати на флавоноидите е слабо растворлив во вода и затоа неговата абсорпција зависи од формирање на мицели со жолчната киселина. Диосметинот брзо се абсорбира и неговото продолжено присуство во крвта покажува на постоење на ентеро-хепатична циркулација. Максималната концентрација на лекот се постигнува еден час по оралната администрација и достигнува средна вредност $417 \pm 94.1 \text{ ng/ml}$. Средната вредност на површината под кривата во период од 0-48 часа била $5.617 \pm 1.518 \text{ ng} \times \text{h/ml}$.

Биорасположивоста е $57.9 \pm 20.2\%$. Варијабилноста е многу висока.

Елиминација

Ниту диосмин ниту диосметин се излучуваат преку урината иако некои аглукоонски деривати на глукуронид се најдени во мали проценти. Главниот метаболит во урината е: m-хидроксифенил пропионска киселина. Вкупниот клиренс на диосметин е $1.32 \pm 0.42 \text{ L/час}$ и привидниот волумен на дистрибуција $62.1 \pm 7.9 \text{ L}$. И диосмин и диосметин се детектирани во фецесот. Полуживотот на елиминација на диосметин има средна вредност од 31,5 часа во растојание меѓу 26-43 часа.

Кај луѓе после перорална примена на диосмин означен со јаглероден радиоактивен изотоп ^{14}C забележано е следново

- флевеол се излучува главно преку фецесот
- Со урината се излучува приближно 14% од внесената доза
- Полувремето на елиминација е 11 часа
- Овој лек е екстензивно метаболизиран што е докажано преку присуство на неколку фенолни киселини во урината

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

При орална примена на лекот кај глувци, стаорци и мајмуни во дози кои се 180 пати поголеми од терапевските дози на лекот кај луѓе, не е показан токсичен или летален ефект нити се предизвикани промени во однесувањето како ни биолошки, анатомски или хистолошки оштетувања. Испитувањата на стаорци и зајци не покажале ембриотоксичен или тератоген ефект.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

- Желатин
- Натриум скроб гликолат



- Целулоза микрокристална (E460)
- Талк
- Магнезуим стаерат
- Прочистена вода

Филм-обложување

- Лактоза монохидрат
- Хипромелоза (E464)
- Титаниум диоксид (E171)
- Макрогол 4000
- Жолт железен оксид (E172)
- Црвен железен оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Нема познати податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот. Чувајте го во оригиналното пакување.

6.5.Опис и содржина на пакувањето

Флевенол 500 mg филм-обложени таблети се спакувани во:
PVC/PVDC-Алуминиумски блистер.
Пакувањето содржи 30 таблети.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Неупотребената количина од лекот треба да се отстрани во согласност со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје
ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2, 1000 Скопје
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2022



