

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeflaven 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg de flavonóides micronizados (contém 450 mg de diosmina e 50 mg de outros flavonóides expressos em hesperidina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película oblongo, cor de laranja-acastanhado e com uma ranhura em ambos os lados.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zeflaven está indicado em adultos para

Tratamento da insuficiência venosa crónica das extremidades inferiores em casos com os sintomas funcionais seguintes:

- pernas pesadas e inchaço
- dor
- câibras noturnas dos membros inferiores.

Tratamento sintomático da crise hemorroidária aguda.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Insuficiência venosa crónica

A dose habitual é 1 comprimido duas vezes ao dia (a meio do dia e à noite).

Na crise hemorroidária:

Nos primeiros 4 dias de tratamento a dose diária é de 6 comprimidos (i.e. 3 comprimidos duas vezes ao dia). Nos 3 dias seguintes a dose recomendada é de 4 comprimidos, i.e. 2

comprimidos duas vezes ao dia. Na manutenção do tratamento, a dose diária é de 1 comprimido duas vezes ao dia.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zeflavin em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Portanto, a utilização na população pediátrica não é recomendada.

Compromisso hepático e/ou renal

A segurança e eficácia de Zeflavin não foi estudada em doentes com compromisso hepático ou renal. Até à data não existem dados disponíveis que indiquem a necessidade de modificar a dose nestes subgrupos.

Idosos

Não é necessário o ajuste da dose.

Modo de administração

Para uso oral. Os comprimidos devem ser tomados com as refeições.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização deste medicamento no tratamento sintomático da crise hemorroidária aguda não é um substituto para o tratamento específico de outros distúrbios anais. A duração do tratamento deve ser restrita ao período de tempo mínimo, ou seja 15 dias. Se não houver remissão dos sintomas com tratamento a curto prazo, deve ser realizado um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

Relativamente ao tratamento da insuficiência venosa crónica, o efeito mais favorável pode ser assegurado através de um estilo de vida apropriado. Deve ser evitada a exposição prolongada à luz solar, permanecer na posição de pé longos períodos de tempo e o excesso de peso. Caminhar e utilizar meias de compressão pode melhorar a circulação nos membros interiores.

Recomenda-se precaução caso a condição do doente se agrave com o tratamento. Esta pode manifestar-se como inflamação da pele, inflamação das veias, endurecimento subcutâneo, dor forte, úlceras de pele ou sintomas atípicos, como inchaço instantâneo de uma ou de ambas as pernas.

Zeflavin não é eficaz na redução de inchaço dos membros inferiores causados por doença cardíaca, hepática ou renal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. A experiência no período de pós-comercialização não revelou nenhuma interação entre outros medicamentos e flavonóides micronizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Zeflavon em mulher grávidas.

Estudos em animais não indicam a presença de efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de Zeflavon durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se Zeflavon é excretado no leite materno. Assim, Zeflavon não deve ser administrado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos de toxicidade reprodutiva não apresentaram qualquer efeito na fertilidade de ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os efeitos de Zeflavon na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, com base no perfil global de segurança, os efeitos de Zeflavon sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram notificados em ensaios clínicos realizados com flavonóides micronizados efeitos indesejáveis de intensidade moderada, maioritariamente relacionados com perturbações gastrointestinais (náuseas, vômitos diarreia, dispepsia).

Tabela com a lista de reações adversas

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferido
Doenças do sistema nervoso	Raros	Cefaleia
		Tonturas

		Mal-estar
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
		Vómitos
		Diarreia
		Dispepsia
	Pouco Frequentes	Colite
	Desconhecido*	Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Erupção cutânea
		Prurido
		Urticária
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido*	Edema isolado da face, lábios e pálpebras relacionado com reações de hipersensibilidade, excecionalmente casos de edema de Quinke.

* Experiência pós-comercialização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.6 - Aparelho cardiovascular. Venotrópicos, código ATC: C05CA53

Mecanismo de ação

Zeflavon reduz a distensibilidade venosa e diminui a estase venosa. No que diz respeito aos efeitos na microcirculação, reduz a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar.

Efeitos farmacodinâmicos

Relação dose-efeito

A existência de relações dose/efeito, estatisticamente significativas foram estabelecidas sobre os parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de esvaziamento.

A melhor relação dose/efeito é obtida com 2 comprimidos.

Atividade venotónica

A pletismografia por oclusão venosa demonstrou uma diminuição dos tempos de esvaziamento venoso.

Atividade microcirculatória:

Estudos controlados em dupla ocultação mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre este medicamento e o placebo. Nos doentes apresentando sinais de fragilidade capilar, os flavonóides micronizados aumentaram a resistência capilar medida por angiostrometria.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio clínico controlado em dupla ocultação contra placebo evidenciaram atividade terapêutica dos flavonóides micronizados tanto no tratamento da insuficiência venosa crónica dos membros inferiores, bem como nas crises agudas hemorroidárias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração micronizada a diosmina e hesperidina são sujeitas a uma rápida conversão no lúmen intestinal em diosmetina e hesperetina e absorvidas como tal. As concentrações máximas plasmáticas de diosmetina e hesperetina são atingidas após 1-3 e 5 horas, respectivamente.

Distribuição

Na circulação sistémica tanto a diosmetina e hesperetina estão ligadas às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina sérica humana.

Biotransformação

O medicamento é fortemente metabolizado tal como evidenciado pela presença de vários fenóis na urina.

Eliminação

No homem, após a administração oral de diosmina marcada pelo C14, a excreção é essencialmente fecal, sendo que em média de 14 % da quantidade administrada é excretada na urina.

A semivida de eliminação é de 11 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração aguda de doses orais 180 vezes superiores à dose terapêutica humana a ratos, ratinhos e primatas não conduziu a intoxicação ou morte, nem a alterações comportamentais, biológicas, anatômicas ou histológicas. Estudos em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embrotóxicos ou teratogênicos; também a fertilidade não demonstrou ser afetada. Estudos in vitro e in vivo não demonstraram potencial mutagênico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido: estearato de magnésio, talco, amido de milho, gelatina, celulose microcristalina (Tipo 102).

Revestimento: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), macrogol 3350, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alu de 30, 60, 90, 120 ou 180 comprimido revestido por película acondicionados em embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva Portugal, Lda
Miraflores Premium I
Alameda Fernão Lopes, 16 A - 8º piso A
1495-190 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº5777610 no INFARMED I.P. - 30 comprimidos revestidos por película, 500 mg,
blisters de PVC/Alu
Registo nº5777628 no INFARMED I.P. - 60 comprimidos revestidos por película, 500 mg,
blisters de PVC/Alu

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 julho 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Data da revisão: fevereiro 2020