



**Venaflon<sup>®</sup>**

**Comprimido revestido 900mg + 100mg**

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Venaflon<sup>®</sup>

diosmina + hesperidina

---

### APRESENTAÇÕES

**Comprimido revestido 900mg + 100mg**

Embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de:

diosmina.....900mg

flavonoides (expresso em hesperidina).....100mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, aroma de laranja, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, opadry, povidona e água de osmose reversa.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

#### 1. INDICAÇÕES:

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.
- Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.
- Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia.
- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia.
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Farmacologia clínica:

-Os estudos controlados duplo-cegos, utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de diosmina + hesperidina sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento em humanos.

Referência Bibliográfica: Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of diosmina + hesperidina. Phlebology 1992; 7: (suppl. 2): 41-44.

-Relação dose-efeito: a existência de relações dose-efeito, estatisticamente significativas, baseia-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de

escoamento. A melhor relação dose-efeito é obtida com a posologia de 2 comprimidos ao dia (1000mg/dia).

Referência Bibliográfica: Behar et al: Study of capillary filtration by double labelling I131-albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamics activity of diosmina + hesperidina 500mg. Int Angiol. 1988; 7 (suppl. 2): 35-38.

-Atividade venotônica: diosmina + hesperidina aumenta o tônus venoso. A pletismografia de oclusão venosa por manguito de compressão de mercúrio evidencia uma diminuição dos tempos de escoamento venoso.

Referência Bibliográfica: Ibebugna, Y et al: Venous elasticity after treatment with diosmina + hesperidina 500mg. Angiology 1997; 48 (1):45-49.

-Atividade microcirculatória: os estudos duplo-cegos realizados mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo. Nos pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, diosmina + hesperidina aumenta a resistência capilar medida por angioesterometria.

Referência Bibliográfica: Galley, P. et al: A double blind, placebo-controlled trial of a new venous-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. Int. Angiol. 1993; 12 (1): 69-72.

-Atividade anti-inflamatória endotelial: estudos realizados em células, em modelos animais e estudos clínicos comprovaram a ação de diosmina + hesperidina na inibição da expressão de moléculas de adesão intracelular responsáveis pelo processo de inflamação endotelial, inibindo a adesão e/ou a migração leucocitária, bem como da síntese de mediadores inflamatórios como PGE2 e tromboxano.

Referência Bibliográfica: Pascarella L. Current Pharmaceutical Design. 2007;13:431-444.

### **Prática clínica:**

Estudos controlados duplo-cegos com placebo demonstraram a atividade de diosmina + hesperidina na flebologia, no tratamento da insuficiência venosa crônica dos membros inferiores (tanto funcionais como orgânicos).

### **Estudos clínicos:**

#### **Eficácia no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, orgânica e funcional dos membros inferiores**

Os estudos clínicos duplo-cegos realizados contra placebo colocam em evidência a atividade terapêutica de diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg em flebologia, no tratamento da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores.

Em estudo duplo-cego placebo controlado incluindo 160 pacientes (134 mulheres e 26 homens), a eficácia de diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg por dois meses, foi dirigida aos sintomas (desconforto, peso, dor, câimbras noturnas, sensação de inchaço, vermelhidão/cianose, calor/queimação, sinais clínicos (condição da pele, distúrbios tróficos) e edema de perna. Desde o primeiro mês e continuamente até o final do segundo mês, a intensidade máxima dos sintomas foi significativamente reduzida no grupo do diosmina + hesperidina comparado ao grupo placebo (Gilly, 1994).

Referência Bibliográfica: Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new vasoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic

circulation of the lower limb: a double-blind, placebo-controlled study. *Phlebology* 1994; 9:67-70.

Um estudo multicêntrico internacional envolvendo 5052 pacientes com duração de 2 anos, com pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (C0s – C4 – Classificação Clínica CEAP) com ou sem refluxo venoso, divididos em grupos, placebo e grupo de tratamento ativo. O tratamento ativo consistiu na administração de diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg. Durante o tratamento com diosmina + hesperidina todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma forte melhora, sobretudo no grupo com refluxo venoso, em comparação ao outro grupo. A avaliação do índice de Qualidade de Vida foi significativamente melhorada independente do grupo, com ou sem refluxo venoso. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações significativas na classificação CEAP, i.e., de estágios mais severos para estágios mais leves. A melhora clínica contínua acompanhou o período de tratamento durante 6 meses, com melhora progressiva também dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes.

Referências Bibliográficas: Jantet, G; et al: Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2000; 51 (1): 31-37.

Em estudo aberto, multicêntrico, controlado, randomizado, 140 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica e úlcera de perna foram divididos em dois grupos, tratamento de compressão associado a medicamento tópico; e este tratamento associado à diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg por 24 semanas. O percentual de pacientes com úlcera de perna cicatrizada ao término do período de tratamento foi definitivamente maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina.

Referências Bibliográficas: Glinski, W: The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: An open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14 (4):151-157.

### **Eficácia no tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário**

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 90 pacientes (49 no grupo diosmina + hesperidina e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000mg de diosmina + hesperidina diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000 mg de diosmina + hesperidina diariamente durante 3 dias (Jiang, 2006). Os critérios de eficácia foram avaliados conforme evolução dos sinais e sintomas (dor e edema, os mais frequentemente reportados), sangramento, tenesmo, prurido, secreção de muco, e prolapso. A eficácia do tratamento em D4 foi significativamente melhor no grupo diosmina + hesperidina, com melhora da dor ( $p = 0,01$ ) e do sangramento ( $p = 0,01$ ). Estes resultados foram ainda mais pronunciados em D7, com uma melhora significativa nos seguintes parâmetros: dor ( $p < 0,001$ ), edema ( $p = 0,01$ ), sangramento ( $p = 0,02$ ), e tenesmo ( $p = 0,02$ ). A eficácia global do tratamento avaliada pelo paciente foi considerada como muito boa ou boa em 75.6% dos pacientes no grupo diosmina + hesperidina versus 39% dos pacientes no grupo placebo ( $p = 0.007$ ). A avaliação dos investigadores alcançou uma eficácia muito boa ou boa em 75.5% dos pacientes no grupo de diosmina + hesperidina versus 39% no grupo placebo ( $p = 0,006$ ).

Referência Bibliográfica: Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22.

### **Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de safenectomia**

Estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina obtiveram uma maior redução da intensidade da dor e menor consumo de analgésicos no período pós-operatório, além de uma redução do tamanho dos hematomas e melhora dos sintomas associados à doença venosa crônica (diminuição do edema, câimbras, fadiga dos membros inferiores e sensação de pernas pesadas).

Referências Bibliográficas: Veverková L. et al. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of diosmina + hesperidina 500mg to postoperative symptoms. *Phlebology* 2006; 13: 193-199.

Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, envolvendo 245 pacientes com indicação cirúrgica para a extirpação da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia obtiveram uma redução da intensidade da dor pós-operatória, redução dos hematomas pós operatórios, aceleração da reabsorção dos hematomas e aumento da tolerância ao exercício no período pós operatório.

Referências Bibliográficas: Pokrovsky A.V et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology* 2008; 15(2): 45-51.

### **Eficácia no alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome de Congestão Pélvica**

Revisão de estudos clínicos (estudo clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, envolvendo 10 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva e estudo clínico envolvendo 20 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva) demonstrou que pacientes tratadas com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg apresentaram melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com diosmina + hesperidina quando comparadas com pacientes tratadas com placebo (vitaminas).

Referências Bibliográficas: Burak F. et al. Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of diosmina + hesperidina 500mg: a review. *Phlebology* 2009; 16(3): 290-294.

### **Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia**

Estudo clínico prospectivo e randomizado, envolvendo 112 pacientes enquadrados no terceiro ou quarto estágio de sintomas provenientes da patologia de hemorroidas e com indicação cirúrgica para a retirada da veia hemorroidal, foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle). De acordo com os resultados obtidos, os pacientes tratados com o medicamento diosmina + hesperidina 500mg (diosmina + hesperidina micronizada), apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle que não foram tratados com diosmina + hesperidina 500mg. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com

diosmina + hesperidina 500mg (diosmina + hesperidina micronizada) conforme os resultados descritos no estudo.

Referências Bibliográficas: Colak T, et al. Micronized Flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. Surgery Today 2003; 33: 828-832.

Estudo clínico cego e randomizado, foi realizado envolvendo 86 pacientes com indicação para procedimento cirúrgico devido ao critério de inclusão: estágio III e IV do quadro patológico de hemorroidas. Os pacientes envolvidos no estudo foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle) e os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tratados com o medicamento diosmina + hesperidina 500mg (diosmina + hesperidina micronizada) apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos seguintes sintomas: dor, sangramento, peso e prurido após a realização da cirurgia do que no grupo controle de pacientes que NÃO foram tratados com diosmina + hesperidina 500mg.

Referências Bibliográficas: Ba-bai-ke-re M. A. et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. World J Gastroenterol 2011; 17:1448-1456.

### **Dados de Segurança Pré-Clínicos**

Dados pré-clínicos de estudos toxicológicos convencionais de toxicidade de dose repetida, função genotóxica e função reprodutiva não revelaram qualquer risco particular para humanos.

A administração oral aguda em camundongos, ratos e macacos de uma dose 180 vezes maior que a dose terapêutica em humanos não teve nenhum efeito tóxico ou letal e não causou nenhuma anormalidade comportamental, biológica, anatômica ou histológica. Estudos em ratos e coelhos não demonstraram nenhum efeito embriotóxico ou teratogênico. Não houve nenhuma alteração da fertilidade. Testes in-vitro e in-vivo não demonstraram nenhum potencial mutagênico.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas:**

Venotônico e vasculoprotetor.

### **Farmacologia:**

**Venaflon® exerce uma ação sobre o sistema vascular de retorno da seguinte maneira:**

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- ao nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intra-linfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial.

### **Efeitos Farmacodinâmicos:**

#### **-Relação dose-efeito:**

A relação dose-efeito estatisticamente significativa foi comprovada para os seguintes parâmetros pletismográficos venosos: capacidade venosa, distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso. A faixa de dose-efeito ideal é obtida com a dose diária de 1000mg de diosmina + hesperidina na forma de comprimidos revestidos (Amiel, 1987).

#### **Tempo para atividade:**

O tempo para início da ação é de 2 horas após uma administração única de 1000mg de Venaflon® comprimidos com significativa diminuição ( $p < 0,001$ ) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

### **Propriedades Farmacocinéticas:**

**Em humanos, após administração oral da substância que contém 14C diosmina, verifica-se:**

- rápida absorção pela mucosa digestiva;
- meia-vida de eliminação de 11 horas com excreção essencialmente fecal (80%) e urinária de aproximadamente 14%;
- forte metabolização que é evidenciada pela presença de diferentes fenóis ácidos na urina.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Venaflon® não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.**

**Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **ADVERTÊNCIAS:**

##### **Crise Hemorroidária Aguda:**

A administração de Venaflon® para o tratamento sintomático de hemorroida aguda não substitui o tratamento específico de outros distúrbios anais e o seu uso deve ser feito por um curto tempo. Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve-se proceder a um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

##### **Idosos:**

A posologia para o uso de Venaflon® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

##### **Crianças:**

Venaflon® não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

##### **PRECAUÇÕES:**

##### **Gravidez:**

Não existem ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de Venaflon® em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução é preferível evitar o uso de Venaflon® durante a gravidez.

**Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Lactação:**

Desconhece-se a substância ativa e seus metabólitos são excretados no leite humano.

O risco para os recém-nascidos e lactantes não deve ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento com Venaflon®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista**

##### **Fertilidade:**

Estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram efeito na fertilidade de ratos do sexo feminino e masculino.

##### **Efeito na capacidade dirigir e operar máquinas:**

Nenhum estudo sobre o efeito da fração flavonoica purificada micronizada (FFPM) na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da

fração flavonoica purificada micronizada (FFPM), Venaflon® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com diosmina + hesperidina. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante foi reportada até o momento com experiências pós-comercialização do produto.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** Comprimido oblongo ovalado sem vinco, núcleo de cor bege-amarelado e revestimento de cor rósea.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Uso Oral

Na doença venosa crônica, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 1 comprimido ao dia, preferencialmente pela manhã.

Os comprimidos devem ser administrados preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Na crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 3 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante três dias. E após, 1 comprimido ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

No período pré-operatório de safenectomia, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 1 comprimido ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados durante 4 a 6 semanas ou de acordo com a prescrição médica.

No período pós-operatório de safenectomia, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 1 comprimido ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 4 semanas ou de acordo com a prescrição médica.

No período pós-operatório de hemorroidectomia, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 3 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante 4 dias;

Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 1 semana ou de acordo com a prescrição médica.

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é:

Venaflon® 1000mg: 1 comprimido ao dia.



Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 4 a 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: muito comuns ( $>1/10$ ), comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), reação incomum ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ), reação rara ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ), reação muito rara ( $<1/10.000$ ) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

### **Alterações no sistema nervoso**

Raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ): tontura, dor de cabeça e mal-estar.

### **Alterações gastrointestinais**

Comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.

Incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ): colite

**Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):** dor abdominal.

### **Alterações na pele e no tecido subcutâneo**

Raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ): erupção, prurido e urticária.

**Frequência desconhecida:** edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Sintomas

Existe uma experiência limitada com overdose de diosmina + hesperidina. Os eventos adversos mais frequentemente relatados em casos de superdose foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas, dor abdominal) e eventos cutâneos (como prurido, erupção cutânea).

Tratamento

A gestão da overdose deve consistir no tratamento de sintomas clínicos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro nº 1.0370.0267

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



**SAC** | 0800 62 18 001  
teuto.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| Dados da submissão eletrônica |                   |                                                                            | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |                                                                            |                   | Dados das alterações de bulas |                  |                                                                                                  |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº. do expediente | Assunto                                                                    | Data do expediente                           | Nº. do expediente | Assunto                                                                    | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                       |
| 27/05/2020                    | 1664838/20-2      | 10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12         | 27/05/2020                                   | 1664838/20-2      | 10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12         | 27/05/2020        | Versão inicial                | VPS              | -900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 30/03/2021                    | 1219941/21-9      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/03/2021                                   | 1219941/21-9      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/03/2021        | 9. Reações adversas           | VPS              | -900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 28/02/2023                    | 0197296/23-8      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/02/2023                                   | 0197296/23-8      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/02/2023        | Dizeres legais (SAC)          | VPS              | -900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 30/04/2024                    | 0566014/24-6      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/04/2024                                   | 0566014/24-6      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/04/2024        | N/A                           | VPS              | -900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-900mg + 100mg com rev ct bl al plas inc x 60. |

|            |              |                                                                                           |            |              |                                                                                           |            |                                                                                                          |     |                                                                                                              |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21/02/2025 | 0250763/25-7 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2025 | 0250763/25-7 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2025 | 5. Advertências e<br>precauções.<br>7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento.<br>Dizeres legais | VPS | -900mg + 100mg com<br>rev ct bl al plas inc x<br>30.<br>-900mg + 100mg com<br>rev ct bl al plas inc x<br>60. |
| 02/03/2026 | -            | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 02/03/2026 | -            | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 02/03/2026 | 7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento.                                                       | VPS | -900mg + 100mg com<br>rev ct bl al plas inc x<br>30.<br>-900mg + 100mg com<br>rev ct bl al plas inc x<br>60. |



**Venaflon<sup>®</sup>**

**Comprimido revestido 450mg + 50mg**

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Venaflon<sup>®</sup>

diosmina  
hesperidina

---

### APRESENTAÇÕES

**Comprimido revestido 450mg + 50mg**  
Embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

**USO ORAL**  
**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de:

|                                            |              |
|--------------------------------------------|--------------|
| diosmina.....                              | 450mg        |
| flavonoides (expresso em hesperidina)..... | 50mg         |
| Excipiente q.s.p.....                      | 1 comprimido |

Excipientes: amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, Opadry qx pink, aroma de laranja e água de osmose reversa.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

#### 1. INDICAÇÕES:

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.
- Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.
- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de safenectomia.
- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia.
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Farmacologia clínica:

Os estudos controlados em duplo-cego, utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de diosmina + hesperidina sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento comprovando ação a partir da primeira hora após a administração.

**Referência Bibliográfica:** Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON\_ 500mg. Phlebology 1992; 7: (suppl. 2): 41-44.

-Relação dose-efeito: a existência de relações dose-efeito, estatisticamente significativas, baseia-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de escoamento. A melhor relação dose-efeito é obtida com a posologia de 2 comprimidos ao dia.

**Referência Bibliográfica:** Behar et al: Study of capillary filtration by double labelling I131-albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamic activity of Daflon 500mg. *Int Angiol.* 1988; 7 (suppl. 2): 35-38.

-Atividade venotônica: este medicamento aumenta o tônus venoso. A pletismografia de oclusão venosa por manguito de compressão de mercúrio evidencia uma diminuição dos tempos de escoamento venoso.

**Referência Bibliográfica:** Ibebugna, Y et al: Venous elasticity after treatment with Daflon 500mg. *Angiology* 1997; 48 (1):45-49.

-Atividade microcirculatória: os estudos realizados em duplo-cego mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo. Nos pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, diosmina + hesperidina aumenta a resistência capilar medida por angiosterometria.

**Referência Bibliográfica:** Galley, P. et al: A double blind, placebo-controlled Trial of a new veno-activ flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int. Angiol.* 1993; 12 (1): 69-72.

-Atividade anti-inflamatória endotelial: estudos realizados em células, em modelos animais e estudos clínicos comprovaram a ação de diosmina + hesperidina na inibição da expressão de moléculas de adesão intracelular responsáveis pelo processo de inflamação endotelial, inibindo a adesão e/ou a migração leucocitária, bem como da síntese de mediadores inflamatórios como PGE2 e tromboxano.

**Referência Bibliográfica:** Pascarella L. *Current Pharmaceutical Design.* 2007;13:431-444.

### **Estudos clínicos:**

-Os estudos clínicos realizados em duplo-cego contra placebo colocam em evidência a atividade terapêutica de diosmina + hesperidina em flebologia, no tratamento da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores.

Estudo multicêntrico internacional com 5052 pacientes com duração de 2 anos com pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (C0s – C4 – Classificação Clínica CEAP) com ou sem refluxo venoso, divididos em grupos, placebo e grupo de tratamento ativo, com ou sem refluxo venoso. O tratamento ativo, consistiu na administração de diosmina + hesperidina. Durante o tratamento com diosmina + hesperidina todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma forte melhora, sobretudo no grupo com refluxo venoso, em comparação ao outro grupo. A avaliação do índice de Qualidade de Vida foi significativamente melhorado independente do grupo, com ou sem refluxo venoso. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações significativas na classificação CEAP, i.e., de estágios mais severos para estágios mais leves. A melhora clínica contínua acompanhou o período de tratamento durante 6 meses, com melhora progressiva também dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes.

**Referências Bibliográficas:** Jantet, G; et al: Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2000; 51 (1): 31-37.

-Estudo aberto, multicêntrico, controlado, randomizado, com 140 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica e úlcera de perna foram divididos em dois grupos, tratamento de compressão associado a medicamento tópico; e este tratamento associado à diosmina + hesperidina por 24 semanas. O percentual de pacientes com úlcera de perna cicatrizada ao

término do período de tratamento foi definitivamente maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina.

**Referências Bibliográficas:** Glinski, W: The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: An open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14 (4):151-157

-Estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina obtiveram uma maior redução da intensidade da dor e menor consumo de analgésicos no período pós-operatório, além de uma redução do tamanho dos hematomas e melhora dos sintomas associados à doença venosa crônica (diminuição do edema, câibras, fadiga dos membros inferiores e sensação de pernas pesadas).

**Referências Bibliográficas:** Veverková L. et al. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 to postoperative symptoms. *Phlebolympology* 2006; 13: 193-199.

-Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, com 245 pacientes com indicação cirúrgica para a extirpação da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia obtiveram uma redução da intensidade da dor pós-operatória, redução dos hematomas pós-operatórios, aceleração da reabsorção dos hematomas e aumento da tolerância ao exercício no período pós-operatório.

**Referências Bibliográficas:** Pokrovsky A.V et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebolympology* 2008; 15(2): 45-51.

-Revisão de estudos clínicos (estudo clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, envolvendo 10 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva e estudo clínico envolvendo 20 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva) demonstrou que pacientes tratadas com diosmina + hesperidina apresentam melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com diosmina + hesperidina quando comparadas com pacientes tratadas com placebo (vitaminas).

**Referências Bibliográficas:** Burak F. et al. Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500mg: a review. *Phlebolympology* 2009; 16(3): 290-294.

-Estudo clínico prospectivo e randomizado, envolvendo 112 pacientes enquadrados no terceiro ou quarto estágio de sintomas provenientes da patologia de hemorroidas e com indicação cirúrgica para a retirada da veia hemorroidal, foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle). De acordo com os resultados obtidos, os pacientes tratados com o medicamento (diosmina + hesperidina micronizada), apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle que não foram tratados com diosmina + hesperidina. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com (diosmina + hesperidina micronizada) conforme os resultados descritos no estudo.

**Referências Bibliográficas:** Colak T, et al. Micronized Flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. Surgery Today 2003; 33: 828-832.

-Estudo clínico cego e randomizado, foi realizado envolvendo 86 pacientes com indicação para procedimento cirúrgico devido ao critério de inclusão: estágio III e IV do quadro patológico de hemorroidas. Os pacientes envolvidos no estudo foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle) e os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tratados com o medicamento (diosmina + hesperidina micronizada) apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos seguintes sintomas: dor, sangramento, peso e prurido após a realização da cirurgia do que no grupo controle de pacientes que NÃO foram tratados com diosmina + hesperidina.

**Referências Bibliográficas:** Ba-bai-ke-re M. A. et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. World J Gastroenterol 2011; 17:1448-1456.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas:**

Venotônico e vasculoprotetor.

#### **Farmacologia:**

Venaflon® exerce uma ação sobre o sistema vascular de retorno da seguinte maneira:

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- ao nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intralinfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial.

#### **Propriedades Farmacocinéticas:**

Após administração por via oral de Venaflon® verifica-se:

- rápida absorção pela mucosa digestiva;
- meia-vida de eliminação de 11 horas com excreção essencialmente fecal (80%) e urinária de aproximadamente 14%;
- forte metabolização que é evidenciada pela presença de diferentes fenóis ácidos na urina.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Venaflon® não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **ADVERTÊNCIAS:**

A administração de Venaflon® para o tratamento sintomático de hemorroida aguda não substitui o tratamento específico de outros distúrbios anais e o seu uso deve ser feito por um curto tempo. Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve-se proceder a um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

Idosos: a posologia para o uso de Venaflon® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças: Venaflon® não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).



**Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**PRECAUÇÕES:**

Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso Venaflon® em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez: nenhum efeito teratogênico foi demonstrado em vários estudos e nenhum evento adverso foi reportado em humanos.

Um estudo aberto realizado com 50 mulheres com gestação entre 8 semanas antes do parto e até após 4 semanas do parto sofrendo de crise hemorroidária registrou alívio dos sintomas agudos a partir do 4º dia de tratamento em 53,6% (95% CI – 70 – 37.1. P <0,001). O tratamento foi bem aceito e não afetou a gravidez, o desenvolvimento fetal, o peso do neonato, seu crescimento e amamentação materna.

Referência Bibliográfica: Buckshee et al: Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 57 (1997) 145 – 151.

**Categoria de risco na gravidez: Categoria B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação: em razão da ausência de dados sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação deve ser evitada durante este tratamento.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

Fertilidade: estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram efeito na fertilidade de ratos do sexo feminino e masculino.

Efeito na capacidade dirigir e operar máquinas: nenhum estudo sobre o efeito da fração de flavonoides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonoica, Venaflon® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com Venaflon®. Entretanto, levando-se em consideração a extensa experiência pós comercialização do produto, nenhuma interação medicamentosa foi reportada até o momento.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30 °C).

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** Comprimido oblongo formato cápsula com vinco, núcleo de cor bege-amarelado e revestimento cor rósea.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Uso oral**

**Adultos:**

A posologia usual na doença venosa crônica é de 2 comprimidos ao dia: um pela manhã e outro à noite, de preferência durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Na crise hemorroidária aguda: 6 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante três dias. E após, 2 comprimidos ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

No período pré-operatório de safenectomia: 2 comprimidos ao dia durante 4 a 6 semanas ou de acordo com a prescrição médica. No período pós-operatório de safenectomia: 2 comprimidos ao dia, por pelo menos 4 semanas ou de acordo com a prescrição médica.

No período pós-operatório de hemorroidectomia: 6 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias.

Na dor pélvica crônica: 2 comprimidos ao dia, por pelo menos 4 a 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: muito comuns ( $>1/10$ ), comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ), reação incomum ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ), reação rara ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ), reação muito rara ( $<1/10.000$ ) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns ( $>1/100$  e  $<1/10$ ):

-Diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.

Reações incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ):

-Colite.

Reações raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ):

-Tontura, dor de cabeça, mal-estar, rash, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

-Dor abdominal, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose Venaflon<sup>®</sup> foi reportado até o momento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370. 0267

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



**Registrado e produzido por:**

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

**SAC** | 0800 62 18 001  
**teuto.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

| Dados da submissão eletrônica |                   |                                                                            | Dados da petição/notificação que altera bula |                   |                                                                            |                   | Dados das alterações de bulas                                      |                  |                                                                                                |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº. do expediente | Assunto                                                                    | Data do expediente                           | Nº. do expediente | Assunto                                                                    | Data de aprovação | Itens de bula                                                      | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                     |
| 11/06/2014                    | 0463581/14-7      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2014                                   | 0463581/14-7      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/06/2014        | Versão inicial                                                     | VPS              | -450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 14/04/2016                    | 1556830/16-0      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/04/2016                                   | 1556830/16-0      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/04/2016        | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento                        | VPS              | -450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 29/08/2016                    | 2230498/16-3      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/08/2016                                   | 2230498/16-3      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/08/2016        | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento<br>9. Reações adversas | VPS              | -450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 30/03/2021                    | 1219941/21-9      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/03/2021                                   | 1219941/21-9      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/03/2021        | 9. Reações adversas                                                | VPS              | -450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 60. |
| 28/02/2023                    | 0197296/23-8      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –           | 28/02/2023                                   | 0197296/23-8      | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –           | 28/02/2023        | Dizeres legais (SAC)                                               | VPS              | -450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev ct bl al plas inc x 60. |

|            |              |                                                                                           |            |              |                                                                                           |            |                                                                                                                      |     |                                                                                                      |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              | RDC 60/12                                                                                 |            |              | RDC 60/12                                                                                 |            |                                                                                                                      |     |                                                                                                      |
| 25/01/2024 | 0097447/24-2 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 25/01/2024 | 0097447/24-2 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 25/01/2024 | Composição<br>5. Advertências e<br>Precauções<br>7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento<br>Dizeres legais | VPS | -450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 60. |
| 30/04/2024 | 0566014/24-6 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 30/04/2024 | 0566014/24-6 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 30/04/2024 | N/A                                                                                                                  | VPS | -450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 60. |
| 21/02/2025 | 0250763/25-7 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2025 | 0250763/25-7 | 10454 –<br>ESPECÍFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 21/02/2025 | N/A                                                                                                                  | VPS | -450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 30.<br>-450mg + 50mg com rev<br>ct bl al plas inc x 60. |