

DAFLON[®]
diosmina + hesperidina
500mg e 1000mg

COMPRIMIDO REVESTIDO

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAFLON®

500 mg: diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg fração flavonoica purificada micronizada (FFPM)
1000 mg: diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg fração flavonoica purificada micronizada (FFPM)

APRESENTAÇÕES:

DAFLON® 500 mg: embalagem contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.
DAFLON® 1000 mg: embalagem contendo 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de DAFLON® 500 mg contém:

diosmina	450 mg
flavonoides expressos em hesperidina	50 mg
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, gelatina, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, macrogol, glicerol, hipromelose, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de DAFLON® 1000 mg contém:

diosmina	900 mg
flavonoides expressos em hesperidina	100 mg
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, gelatina, estearato de magnésio, talco, laurilsulfato de sódio, macrogol, glicerol, hipromelose, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, água purificada e aroma laranja.

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 DAFLON® sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento em humanos.

Referência Bibliográfica: Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON®. 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 Daflon 500 mg. Int Angiol. 1988; 7 (suppl. 2): 35-38.

- Atividade venotônica: DAFLON® 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 500 mg. 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, DAFLON® 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 antiinflamatória endotelial: estudos realizados em células, em modelos animais e estudos clínicos comprovaram a ação de DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON® na dose diária de 1000mg. Durante o tratamento com DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON®.

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 DAFLON® e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000 mg de DAFLON® diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000 mg de DAFLON® 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 DAFLON®, 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 DAFLON® 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 DAFLON® 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 epidoses. *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 DAFLON® na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com DAFLON®). Os pacientes tratados com DAFLON® 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® 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 DAFLON® na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com DAFLON®). Os pacientes tratados com DAFLON® 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 DAFLON® na dose diária de 1000mg apresentaram melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com DAFLON® 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 500 mg: 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 Daflon® 500 mg (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 Daflon® 500 mg. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com Daflon® 500 mg (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 Daflon® 500 mg (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 Daflon® 500 mg.

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:

DAFLON® 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-feito ideal é obtida com a dose diária de 1000mg de DAFLON® 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 DAFLON® 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

DAFLON® 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:

Crise Hemorroidária Aguda:

A administração de DAFLON® 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 DAFLON® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

DAFLON® 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 DAFLON® em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva.

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

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

Lactação:

Desconhece-se 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 DAFLON®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: 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), DAFLON® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Excipientes:

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Quantidade de sódio

Daflon 1000mg contém menos de 1 mmol de sódio por comprimido revestido, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Quantidade de álcool benzílico

Daflon 1000mg contém 0,00338 mg de álcool benzílico (presente no aroma laranja) em cada comprimido revestido. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DAFLON® 500 mg deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

DAFLON® 1000 mg deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do 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:

DAFLON® 500 mg e DAFLON® 1000 mg são apresentados sob a forma de comprimidos revestidos de cor salmão em forma de bastonete.

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:

DAFLON® 500mg: 2 comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

DAFLON® 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:

DAFLON® 500mg: 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.

DAFLON® 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:

DAFLON® 500mg: 2 comprimidos ao dia;

DAFLON® 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:

DAFLON® 500mg: 2 comprimidos ao dia;

DAFLON® 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:

DAFLON® 500mg: 6 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias.

DAFLON® 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:

DAFLON® 500mg: 2 comprimidos ao dia,

DAFLON® 1000mg: 1 comprimido ao dia,

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

Os comprimidos de DAFLON® podem se dissolvidos em água antes de administrá-los, se assim os pacientes desejarem. Nesse caso, os comprimidos devem ser dissolvidos em um copo de água com quantidade suficiente para completa dissolução até que uma suspensão homogênea seja obtida.

Este medicamento não pode 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 caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Existe uma experiência limitada com overdose de DAFLON®. 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 1.1278.0003

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Registrado e produzido por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá
22775-113 - Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 - 7033431

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0287134/13-3	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	- Resultados de eficácia (item 2) - Contraindicações (item 4) - Advertências e precauções (item 5) - Interações medicamentosas (item 6) - Posologia e modo de usar (item 8) - Reações adversas (item 9) - Superdose (item 10)	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
06/08/2013	0644850/13-0	Notificação de Alteração de texto de bula	18/12/2012	1018236/12-5	Medicamento Específico – Inclusão de Nova Concentração	05/08/2013	- Identificação do Medicamento - Apresentação - Composição - Resultados de Eficácia (item 2) - Característica Farmacológica (item 3) - Cuidados de Armazenamento do medicamento (item 7) - Posologia e Modo de usar (item 8)	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 10 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 20 900+100 MG COM REV

									OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
03/02/2014	0081907/14-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2013	0831120/13-0	Medicamento Específico – Inclusão de Indicação Terapêutica	27/01/2014	▪ Indicação (item 1) ▪ Resultados de Eficácia (item 2) ▪ Posologia e Modo de usar (item 8)	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 10 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 20 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

17/06/2014	0480148/14-2	Notificação de Alteração de texto de bula	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas (item 9)	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 10 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 20 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
24/03/2016	1406771/16-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Informações do medicamento - Apresentações	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

19/01/2017	098482175	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Identificação do medicamento ▪ Resultados de eficácia (item 2); ▪ Características farmacológicas (item 3); ▪ Advertências e precauções de uso (item 5); ▪ Reações adversas (item 9).	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
17/04/2019	0347712/19-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Advertências e precauções de uso (item 5); ▪ Interações medicamentosas (item 6); ▪ Superdose (item 10).	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

09/11/2020	3932877/20-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações adversas (item 9)	VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
11/06/2024	0780001/24-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Contraindicações (item 4) - Advertência e precauções (item 5) - Dizeres Legais	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 10 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

29/12/2025	A ser gerado	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Contraindicações (item 4) ▪ Advertência e precauções (item 5)	VP e VPS	450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 450+50 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 10 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 900+100 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
------------	--------------	---	----	----	----	----	---	----------	--

DAFLON® FLEX
diosmina + hesperidina
1000mg

SUSPENSÃO ORAL

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAFLON® FLEX 1000 mg

diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg
fração flavonoica purificada micronizada

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 10 ou 30 envelopes de suspensão oral.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada envelope de 10 ml DAFLON® FLEX 1000 mg contém:

fração flavonoica micronizada purificada..... 1000 mg

Correspondente a:

diosmina 900 mg

flavonoides expressos em hesperidina 100 mg

Excipientes: maltitol, goma xantana, benzoato de sódio, aroma laranja, ácido cítrico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

DAFLON® FLEX 1000 mg é destinado ao tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica (estudos conduzidos com a forma farmacêutica comprimidos):

- Os estudos controlados duplo-cegos, utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de DAFLON® sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento comprovando ação a partir das primeiras horas após a administração.

Referência Bibliográfica: Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON® 500 mg. Phlebology 1992; 7: (supl. 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 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 Daflon 500 mg. Int Angiol. 1988; 7 (supl. 2): 35-38.

- Atividade venotônica: DAFLON® 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 500 mg. 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, DAFLON® 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 DAFLON® 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: Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004; 28:484-93.

Estudos clínicos:

Eficácia no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, orgânica e funcional dos membros inferiores (estudos conduzidos com a forma farmacêutica comprimidos):

Em estudo duplo-cego placebo controlado incluindo 160 pacientes (134 mulheres e 26 homens), a eficácia de DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON® na dose diária de 1000mg. Durante o tratamento com DAFLON® 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 DAFLON® 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 DAFLON®.

Referências Bibliográficas: Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicenter, controlled, randomised study. Phlebology. 1999; 14:151-7.

Eficácia do DAFLON® FLEX 1000 mg suspensão versus DAFLON® 500 mg comprimido em pacientes com doença venosa crônica sintomática

Estudo multicêntrico internacional, fase III, duplo-cego, randomizado, grupos paralelos, realizado em pacientes que sofrem de doença venosa crônica sintomática demonstraram não-inferioridade estatisticamente significativa do Daflon 1000 mg (suspensão oral, um envelope por dia) versus Daflon 500 mg (comprimido de 500 mg, 2 comprimidos por dia) na melhoria no desconforto nos membros inferiores avaliada por uma escala visual analógica de 10 centímetros após 8 semanas de tratamento. A melhoria no desconforto dos membros inferiores foi clinicamente relevante, com resultados semelhantes entre os grupos. Os resultados também mostraram uma melhora clinicamente relevante da dor nas pernas, sensação de peso nas pernas e qualidade de vida, com resultados semelhantes entre os grupos.

O perfil de segurança de Daflon 1000 mg (suspensão oral, uma vez ao dia) foi semelhante ao Daflon de 500 mg (comprimido de 500 mg, duas vezes ao dia). A suspensão oral de Fração Flavonoica Purificada Micronizada de 1000 mg, uma vez ao dia, foi bem tolerada durante o período de tratamento de 8 semanas, assim como o comprimido de Fração Flavonoica Purificada Micronizada de 500 mg, duas vezes ao dia, com eventos adversos emergentes em conformidade com aqueles já descritos na bula do produto.

Referências Bibliográficas: Carpentier P, Karetova D, Hanafiah H, Enriquez-Vega E, Dzupina A, Sabovic M, Reina Gutierrez L, Subwongcharoen S, Tuzun H, Maggioli A. Clinical efficacy and safety of a new once- daily 1000 mg suspension versus twice-daily 500 mg tablets of micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disorders: a randomized controlled trial. Int Angiol. 2017.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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:

DAFLON® 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.

Farmacologia clínica

Estudos duplo-cegos controlados usando métodos pelos quais os efeitos do produto sobre a hemodinâmica venosa podem ser demonstrados e quantificados confirmaram as propriedades farmacológicas acima no homem.

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-feito ideal é obtida com a dose diária de 1000mg.

Atividade venosa tônica:

Fração flavonoica micronizada purificada melhora o tônus venoso: pletismografia de oclusão venosa com um indicador de estresse de mercúrio demonstrou uma diminuição na taxa de esvaziamento.

Atividade da microcirculação:

Estudos controlados duplo-cegos mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre placebo e droga. Em pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, a fração flavonoica purificada micronizada aumenta a resistência capilar, tal como medido por angiostrometria.

Propriedades Farmacocinéticas:

Em humanos, após administração oral da substância contendo ¹⁴C Diosmina:

- A excreção é principalmente fecal; uma média de 14% da dose administrada é excretada na urina;
- A 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

DAFLON® FLEX 1000 mg não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Idosos:

A posologia para o uso de DAFLON® FLEX 1000 mg em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

DAFLON® FLEX 1000 mg não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

PRECAUÇÕES:

Gravidez:

Não existem dados ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de DAFLON® FLEX 1000 mg em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução é preferível evitar o uso de DAFLON® FLEX 1000 mg 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.

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

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com DAFLON® FLEX 1000 mg, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. 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, DAFLON® FLEX 1000 mg não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Excipientes:

Contém maltitol (edulcorante).

Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com DAFLON® FLEX 1000 mg. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante foi reportada até o momento com experiências pós comercialização do produto na forma farmacêutica comprimidos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DAFLON® FLEX 1000 mg deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a

partir da data de fabricação.

Número do 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:

DAFLON® FLEX 1000 mg é apresentado sob a forma de suspensão oral homogênea, com coloração amarelo pálida e aroma de laranja em embalagem do tipo envelope.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL. Agite o envelope antes de usar.

Na doença venosa crônica, a posologia usual é 1 envelope ao dia, preferencialmente pela manhã;

A dose recomendada deve ser administrada preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: reação muito comum ($>1/10$), reação comum ($>1/100$ 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 cutâneo, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

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

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

9. SUPERDOSE

Sintomas

Existe uma experiência limitada com superdose de DAFLON® FLEX 1000 mg. Os eventos adversos mais frequentemente relatados em casos de superdose foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas,



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/11/2018	1106199/18-5	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	▪ Apresentações ▪ Dizeres Legais	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 10 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
23/11/2018	1106336/18-1	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	▪ Apresentações ▪ Dizeres Legais	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 10 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60

17/04/2019	0347712/19-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Advertências e precauções de uso (item 5); ▪ Interações medicamentosas (item 6); ▪ Superdose (item 10).	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 10 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
10/07/2019	0604265/19-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Harmonização do nome do medicamento na bula em relação ao rótulo.	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 10 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
09/11/2020	3932877/20-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Reações adversas (item 9)	VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60

11/05/2021	1594282/20-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/04/20 21	1357484/21-1	Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	10/05/2021	Dizeres Legais	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
05/08/2022	4514511/22-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
11/06/2024	0780001/24-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Contraindicações (item 4) - Advertências e precauções (item 5) - Dizeres Legais	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60

29/12/2025	A ser gerado	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	▪ Contraindicações (item 4) ▪ Advertências e precauções (item 5)	VP e VPS	900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 30 900 + 100 MG SUS OR CT ENV AL PLAS X 60
------------	--------------	--	----	----	----	----	--	----------	--