



FLAVONID[®]
(diosmina + hesperidina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

450mg + 50mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Flavonid®
diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diosmina (sob a forma micronizada) 450mg

flavonoides expressos em hesperidina 50mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, povidona, talco, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, polissorbato 80, citrato de trietila, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol, hidróxido de sódio e sílica).

II - 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 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 comprovando ação a partir das primeiras horas após a administração.

Referência Bibliográfica: Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON. 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 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 500mg. Int Angiol. 1988; 7 (supl. 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 Daflon 500mg. Angiology 1997; 48 (1):45-49

- Atividade micro circulatória: 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.

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 da 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 doubleblind, 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, 2000mg 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 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 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 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 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 Daflon 500mg: a review. *Phlebology* 2009; 16(3): 290-294.

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:

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® comprimidos com significativa diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração por via oral de Flavonid®, 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

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

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

Lactação:

Em razão da ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano - Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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, Flavonid® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com a associação diosmina + hesperidina. 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 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Flavonid® apresenta-se como comprimido oblongo, revestido e alaranjado.

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: 2 comprimidos revestidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

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

No período pré-operatório de safenectomia, a posologia usual é: 2 comprimidos revestidos ao dia.

Os comprimidos revestidos 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: 2 comprimidos revestidos ao dia.

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

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é: 2 comprimidos revestidos ao dia.

Os comprimidos revestidos 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).

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, erupção, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

- Edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quinke.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose com Flavonid® foi reportado até o momento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5584.0254

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/10/2013	0831240/13-1	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2013	0831240/13-1	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2013	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
07/05/2015	0402886/15-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	0402886/15-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE / II - INFORMAÇÕES II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? / 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido revestido
22/02/2017	0292703/17-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	0292703/17-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	III - DIZERES LEGAIS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimido revestido
30/08/2017	1840439/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1840439/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	III - DIZERES LEGAIS I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Alteração na descrição da composição)	VP/VPS	Comprimido revestido
11/10/2017	2104191/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2017	2104191/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2017	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido revestido
30/09/2020	3349544/20-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3349544/20-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido

25/05/2021	2023119/21-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2021	2023119/21-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimido revestido
01/02/2022	0408047/22-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	0408047/22-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	- ALTERAÇÃO LOGOMARCA NEO QUÍMICA.	VPS	Comprimido revestido
23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	
28/06/2024	0886222/24-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2024	0886222/24-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2024	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Inclusão de nova concentração)	VP/VPS	Comprimido revestido
18/09/2024	1286692/24-5	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2024	1286692/24-5	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2024	- INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	VP/VPS	900mg +100mg Comprimido revestido
		10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Comprimido revestido



FLAVONID[®]
(diosmina + hesperidina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

900mg + 100mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Flavonid[®]
diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.

Embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

diosmina (sob a forma micronizada) 900mg
flavonoides expressos em hesperidina 100mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, povidona, talco, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de titânio, álcool polivinílico, goma guar, maltodextrina, hipromelose, triglicerídeos de cadeia média e amarelo crepúsculo).

II - 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 comprovando ação a partir das primeiras horas após a administração.

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 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 Daflon 500mg. Angiology 1997; 48 (1):45-49.

- Atividade micro circulatória: 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 Essentials of Daflon 500 mg: from early valve protection to long-term benefits in the management of chronic venous disease. Current Pharmaceutical Design. 2007;13:431-444.

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 da 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 doubleblind, 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: Cronic 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, 2000mg 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 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 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 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 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 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 450mg + hesperidina 50mg, apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com diosmina 450mg + hesperidina 50mg conforme os resultados descritos no estudo.

Referência Bibliográfica: 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 diosmina 450mg + hesperidina 50mg 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.

Referência Bibliográfica: 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.

Revisões sistemáticas publicadas, confirmam que o uso de diosmina + hesperidina é benéfico no tratamento de sangramento, edema, dor, prurido, secreção/vazamento anal e tenesmo, assim como na melhora geral de pacientes submetidos a tratamento médico ou procedimento cirúrgico para remoção de hemorroidas. Referências Bibliográficas: Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Ther. 2020;37(6):2792-2812.

Fu H, Guo W, Zhou B, Liu Y, Gao Y, Li M. Efficacy and safety of micronized purified flavonoid fractions for the treatment of postoperative hemorrhoid complications: A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2022 Jun 17;104:154244.

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 Daflon 500mg: a review. Phlebology 2009; 16(3): 290-294.

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:

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® comprimidos revestidos com significativa diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração por via oral de Flavonid®, 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

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

PRECAUÇÕES

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

Lactação:

Em razão da ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano - Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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, Flavonid® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com a associação diosmina + hesperidina. 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 (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Flavonid® apresenta-se como comprimido oblongo revestido, biconvexo, sem vinco e de coloração alaranjado.

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: 1 comprimido revestido ao dia.

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

No período pré-operatório de safenectomia, a posologia usual é: 1 comprimido revestido ao dia.

Os comprimidos revestidos 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: 1 comprimido revestido ao dia.

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

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é: 1 comprimido revestido ao dia.

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

No período pós-operatório de hemorroidectomia, a posologia usual é: 3 comprimidos revestidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 2 comprimidos revestidos ao dia durante 4 dias.

Os comprimidos revestidos devem ser administrados por pelo menos 1 semana 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).

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, erupção, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

- Edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quinke.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose com Flavonid® foi reportado até o momento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5584.0254

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 – Indústria Brasileira



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/10/2013	0831240/13-1	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2013	0831240/13-1	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2013	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
07/05/2015	0402886/15-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	0402886/15-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE / II - INFORMAÇÕES II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? / 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido revestido
22/02/2017	0292703/17-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	0292703/17-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	III - DIZERES LEGAIS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimido revestido
30/08/2017	1840439/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	1840439/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2017	III - DIZERES LEGAIS I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Alteração na descrição da composição)	VP/VPS	Comprimido revestido
11/10/2017	2104191/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2017	2104191/17-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2017	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido revestido

30/09/2020	3349544/20-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	3349544/20-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2020	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido
25/05/2021	2023119/21-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2021	2023119/21-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimido revestido
01/02/2022	0408047/22-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	0408047/22-4	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	- ALTERAÇÃO LOGOMARCA NEO QUÍMICA.	VPS	Comprimido revestido
23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
						23/04/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	
28/06/2024	0886222/24-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2024	0886222/24-9	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2024	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (Inclusão de nova concentração)	VP/VPS	Comprimido revestido
18/09/2024	1286692/24-5	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2024	1286692/24-5	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2024	- INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	VP/VPS	900mg +100mg Comprimido revestido
		10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Comprimido revestido



FLAVONID[®]

(diosmina + hesperidina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

450mg + 50mg

(Institucional)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Flavonid®
diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido.

Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diosmina (sob a forma micronizada) 450mg

flavonoides expressos em hesperidina 50mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, povidona, talco, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, polissorbato 80, citrato de trietila, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol, hidróxido de sódio e sílica).

II - 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 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 comprovando ação a partir das primeiras horas após a administração.

Referência Bibliográfica: Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON. 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 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 500mg. Int Angiol. 1988; 7 (supl. 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 Daflon 500mg. Angiology 1997; 48 (1):45-49

- Atividade micro circulatória: 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.

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 da 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 doubleblind, 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: Cronic 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, 2000mg 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 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 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 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 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 Daflon 500mg: a review. *Phlebology* 2009; 16(3): 290-294.

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:

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® comprimidos com significativa diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração por via oral de Flavonid®, 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

Flavonid® 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 Flavonid® 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 Flavonid® em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

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

Lactação:

Em razão da ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano - Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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, Flavonid® não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com a associação diosmina + hesperidina. 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 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Flavonid® apresenta-se como comprimido oblongo, revestido e alaranjado.

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: 2 comprimidos revestidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

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

No período pré-operatório de safenectomia, a posologia usual é: 2 comprimidos revestidos ao dia.

Os comprimidos revestidos 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: 2 comprimidos revestidos ao dia.

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

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é: 2 comprimidos revestidos ao dia.

Os comprimidos revestidos 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).

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, erupção, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

- Edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quinke.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose com Flavonid® foi reportado até o momento.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5584.0254

**USO SOB PRESCRIÇÃO.
VENDA PROIBIDA.**



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/10/2022	1568969/22-7	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2022	1568969/22-7	10285 - ESPECÍFICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	29/04/2022	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2024	0536111/24-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	
		10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		Atualização do texto de bula em conformidade com o novo marco de rotulagem, incluindo adequações conforme a RDC nº 768/2022 e a inserção de frases de alerta em atendimento à RDC nº 770/2022 e à Instrução Normativa nº 200/2022.	VP/VPS	Comprimido revestido