



**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 e 60 comprimidos.

**USO ADULTO****VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

diosmina.....	450mg
flavonóides expressos em hesperidina.....	50,0mg
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, trietilcitrato, dióxido de titânio, corante laca amarelo FDC nº 06, 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 microcirculatória: os estudos duplo-cegos realizados mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo. Nos pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, diosmina+hesperidina aumenta a resistência capilar medida por angioesterometria. Referência Bibliográfica: Galley, P. et al: A double blind, placebo-controlled trial of a new venous-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. Int. Angiol. 1993; 12 (1): 69-72.
- Atividade antiinflamatória 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 episodes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22.

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

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

Referências Bibliográficas: Veverková L. et al. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of 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 hemorróida 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.

**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.

**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**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

**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 organolépticas: FLAVONID é apresentado na forma de 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 ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

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

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

Os comprimidos 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 ao dia.

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

Os comprimidos de FLAVONID podem ser 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 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 caso de eventos adversos notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 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 M.S. nº 1.5584.0254

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

**Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

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		10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2015		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