



Bula Profissional de Saúde



Daflon® 500 e 1000 mg

Comprimidos revestidos

Fabricante: Laboratórios Servier do Brasil

Validade: 36 meses /24 meses

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAFLON®

- 500mg: diosmina 450mg + hesperidina 50mg *micronizada*
- 1000mg: diosmina 900mg + hesperidina 100mg *micronizada*

APRESENTAÇÕES:

DAFLON® 500mg: embalagem contendo 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

DAFLON® 1000mg: embalagem contendo 10, 20, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de DAFLON® 500mg contém:

diosmina	450 mg
flavonóides 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 férrico vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de DAFLON® 1000mg contém:

diosmina	900 mg
flavonóides 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 férrico 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 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 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

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 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 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

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-efeito 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:

Após administração por via oral de DAFLON[®], 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.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Crise Hemorroidária Aguda:

A administração de DAFLON[®] 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 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:

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 flavonóides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonóica, DAFLON[®] 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 DAFLON®. 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

DAFLON® 500mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 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® 1000mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 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® 500mg e DAFLON® 1000mg são apresentado 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).

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:

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS N° 1.1278.0003

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Fabricado e Registrado 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: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/06/2014.



Daflon® 500mg

Comprimidos revestidos

**Fabricante: Laboratórios Laborvida
Farmacêuticos Ltda**

Validade: 36 meses

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAFLON® 500mg

diosmina 450mg + hesperidina 50mg
micronizada

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 15, 30 ou 60 comprimidos revestidos de 500mg.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de DAFLON® 500mg (diosmina + hesperidina) contém:

diosmina (DCB 03096)	450 mg
flavonóides expressos em hesperidina (DCB 04619).....	50 mg
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica:

Os estudos controlados em duplo-cego, utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de DAFLON® 500mg sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento comprovando ação a partir da primeira hora após a administração.

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

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

Referência Bibliográfica: Behar et al: Study of capillary filtration by double labelling I131-albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamic activity of Daflon 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 realizados em duplo-cego mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo. Nos pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, DAFLON® 500mg aumenta a resistência capilar medida por angiosterometria.

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

- Atividade antiinflamatória endotelial: estudos realizados em células, em modelos animais e estudos clínicos comprovaram a ação de DAFLON® 500mg na inibição da expressão de moléculas de adesão intracelular responsáveis pelo processo de inflamação endotelial, inibindo a adesão e/ou a migração leucocitária, bem como da síntese de mediadores inflamatórios como PGE2 e tromboxano.

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

Estudos clínicos:

Os estudos clínicos realizados em duplo-cego contra placebo colocam em evidência a atividade terapêutica de DAFLON® 500mg em flebologia, no tratamento da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores.

Estudo multicêntrico internacional com 5052 pacientes com duração de 2 anos com pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (C0s – C4 – Classificação Clínica CEAP) com ou sem refluxo venoso, divididos em grupos, placebo e grupo de tratamento ativo, com ou sem refluxo venoso. O tratamento ativo, consistiu na administração de diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg micronizadas - DAFLON® 500mg. Durante o tratamento com DAFLON® 500mg todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma forte melhora, sobretudo no grupo com refluxo venoso, em comparação ao outro grupo. A avaliação do índice de Qualidade de Vida foi significativamente melhorado independente do grupo, com ou sem refluxo venoso. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações significativas na classificação CEAP, i.e., de estágios mais severos para estágios mais leves. A melhora clínica contínua acompanhou o período de tratamento durante 6 meses, com melhora progressiva também dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes.

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

Estudo aberto, multicêntrico, controlado, randomizado, com 140 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica e úlcera de perna foram divididos em dois grupos, tratamento de compressão associado a medicamento tópico; e este tratamento associado à DAFLON® 500mg 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® 500mg.

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

Estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com DAFLON® 500mg no período pré e pós operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com DAFLON® 500mg). Os pacientes tratados com DAFLON® 500mg 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 500 to postoperative symptoms. *Phlebology* 2006; 13: 193-199.

Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, com 245 pacientes com indicação cirúrgica para a extirpação da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com DAFLON®

500mg no período pré e pós operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com DAFLON® 500mg). Os pacientes tratados com DAFLON® 500mg 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.

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® 500mg apresentam melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com DAFLON® 500mg 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.

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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Venotônico e vasculoprotetor.

Farmacologia:

DAFLON® 500mg 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.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após administração por via oral de DAFLON® 500mg 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® 500mg não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**ADVERTÊNCIAS:**

A administração de DAFLON® 500mg 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 DAFLON® 500mg em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

DAFLON® 500mg não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

PRECAUÇÕES:

Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso DAFLON® 500mg em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez:

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

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

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

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

Lactação:

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

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 flavonóides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonóica, DAFLON® 500mg 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 DAFLON® 500mg. 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

DAFLON® 500mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 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.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

DAFLON® 500mg é apresentado 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.

Adultos:

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

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

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

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

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

Este medicamento não pode ser partido, 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, rash, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose DAFLON® 500mg foi reportado até o momento.

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

DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.1278.0003

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Fabricado por: Laborvida Laboratórios Farmacêuticos Ltda

Rua Gravataí nº. 16/20 Jacaré – 20975-030

Rio de Janeiro – RJ – Indústria Brasileira

Registrado 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: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/06/2014.

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						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

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
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	<ul style="list-style-type: none"> Identificação do Medicamento Apresentação Composição Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento (item 5)? Como devo usar este medicamento? (item 6) 	VP	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

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
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	<ul style="list-style-type: none"> • 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) 	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

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
03/02/2014	0081907/14-7	Notificação de Alteração de texto de bula	30/09/2013	0831120/13-0	Medicamento Específico – Inclusão de Indicação Terapêutica	27/01/2014	<ul style="list-style-type: none"> Para que este medicamento é indicado? (item 1) Como este medicamento funciona? (item 2) Como devo usar este medicamento? (item 6) Indicação (item 1) Resultados de Eficácia (item 2) Posologia e Modo de Usar (item 8) 	VP/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

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
		Notificação de Alteração de texto de bula					<ul style="list-style-type: none"> Quais os males que este medicamento pode me causar? (item 8) Reações Adversas (item 9) 	VP/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