

Modelo de Bula
PROFISSIONAL

Waryz
diosmina + hesperidina

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO REVESTIDO

450 mg + 50 mg

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diosmina 450 mg

hesperidina 50 mg

excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

Excipientes: povidona, crospovidona, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, talco, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose, citrato de trietil, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Este medicamento pode ser utilizado para auxiliar no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores, tais como: varicosidades, varizes, edema, sensação de peso e cansaço, sensação de calor ou ardência, câimbras e úlceras varicosas.

Este medicamento pode ainda auxiliar no tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário, reduzindo a dor, o sangramento e o prurido.

Este medicamento é indicado também para o alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia, pósoperatórios de hemorroidectomia e no alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome de Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia

Efeito no tônus venoso

A Fração Flavonoica Purificada Micronizada (FFPM) ao aumentar o tônus vascular, diminui a capacitância, a distensibilidade e a estase venosa, reduzindo a presença de hipertensão venosa em pacientes com insuficiência venosa.

Referência Bibliográfica: LYSENG-WILLIAMSON, K. A.; PERRY, C. M. Micronised Purified Flavonoid Fraction - A Review of its Use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids. *Drugs*, 63 (1), p. 71-100, 2003.

Os resultados dos estudos demonstram que em um sistema venoso saudável bem como em pacientes que tem as pernas afetadas sofrendo de uma antiga síndrome pós-flebítica, um medicamento contendo 450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina reduz a capacitância, a distensibilidade venosa e o tempo de esvaziamento venoso. Além disso, estudos mostram que este medicamento exerce uma ação venotônica que melhora a condição hemodinâmica do retorno venoso. Referência Bibliográfica: TSOUDEROS, Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of therapeutic benefit in chronic venous insufficiency? *International angiology*, vol. 8, sup. 4, p. 53-59, 1989

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

Efeito na microcirculação

Esta associação de flavonoides reduz também a hiperpermeabilidade capilar acarretando na diminuição do edema, conforme demonstrado em dois estudos clínicos. Os pacientes que realizaram o tratamento com esta fração flavonoica mostraram melhora significativa nos sintomas relacionados a fragilidade capilar (equimose espontânea, epistaxe, purpura, petéquias, gengivorragia, metrorragia e hemorragia conjuntival).

Referência Bibliográfica: LYSENG-WILLIAMSON, K. A.; PERRY, C. M. Micronised Purified Flavonoid Fraction - A Review of its Use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids. *Drugs*, 63 (1), p. 71-100, 2003.

A associação de diosmina e hesperidina, dose de 500 mg duas vezes ao dia, por 60 dias, reduziu vários índices de inflamação na microcirculação em 20 pacientes com insuficiência venosa crônica em um estudo não cego.

Referência Bibliográfica: LYSENG-WILLIAMSON, K. A.; PERRY, C. M. Micronised Purified Flavonoid Fraction - A Review of its Use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids. *Drugs*, 63 (1), p. 71-100, 2003.

A ação nos mediadores do processo inflamatório resulta na redução da permeabilidade capilar e aumentando a resistência capilar, explica o efeito benéfico na microcirculação.

Referência Bibliográfica: IBEBUNA, V.; *et al.* Venous Elasticity After Treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 48, p. 45-49, 1997.

Efeito linfático

Os dados farmacológicos confirmam a atividade da FFPM na drenagem linfática, resultados experimentais já foram confirmados por vários estudos clínicos realizados em pacientes com edema e linfedema. O efeito dose-dependente relacionado ao uso da FFPM na drenagem da linfa também foi demonstrado em um estudo que controlava o fluxo linfático.

Referência Bibliográfica: RAMELET, A-A. Pharmacologic Aspects of a Phlebotropic Drug in CVI-Associated Edema. *Angiology* v. 51, n. 1, p. 19-23, 2000.

Em estágios avançados de IVC, as alterações no nível microcirculatório incluem o sistema linfático, onde há um aumento na pressão intralinfática, diâmetro e permeabilidade que leva a difusão de fluidos transendoteliais. Em um estudo que avaliou estes parâmetros microfiláticos em pacientes com grau III de IVC, foi relatado após quatro semanas de tratamento com FFPM 1000 mg/dia, que os capilares linfáticos funcionais aumentaram significativamente ($p < 0,001$), os diâmetros diminuíram significativamente ($p < 0,001$) e a pressão intralinfática diminuiu ($p < 0,001$).

Referência Bibliográfica: STRUCKMANN, J. R. Clinical Efficacy of Micronized Purified Flavonoid Fraction: An Overview. *Journal Vascular Research* 36, sup. 1, p.37-41, 1999.

Estudos Clínicos:

Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores Participaram 104 indivíduos com insuficiência venosa crônica (IVC) de um estudo duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito nas desordens da microcirculação de um medicamento composto por 450 mg de diosmina e 50 mg flavonoides expressos como hesperidina. Os pacientes foram tratados por 90 dias e foram divididos em três grupos de acordo com a dose administrada: 1 comprimido/dia (grupo 1); 2 comprimidos/dia (grupo 2); 4 comprimidos/dia (grupo 3). No final do estudo os sintomas (desconforto, dor, peso nas pernas, sensação de calor e inchaço) e sinais (edema), bem como o perímetro das áreas da panturrilha e supramaleolar foram expressivamente melhores nos três grupos. Estes resultados sugerem a ação benéfica do medicamento no estágio inicial de IVC, melhorando os parâmetros da microcirculação os quais também estão envolvidos em estágios mais severos da doença que podem levar a desordens tróficas e ulcerações.

Referência Bibliográfica: BELCARO, G.; *et al.* Laser Doppler and Transcutaneous Oxymetry: Modern Investigations to Assess Drug Efficacy in Chronic Venous Insufficiency. *Int J Microcirc*, 15, sup. 1, p. 45-49, 1995.

Foi realizado um estudo para determinar o efeito do Daflon® 500 mg (450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina) em pacientes com elasticidade anormal venosa sem veias varicosas. Foram incluídas 25 mulheres saudáveis com idade entre 18-35 anos. O grupo de tratamento (n=12) recebeu 2 comprimidos por dia (1000 mg/dia), o grupo controle (n=13) não recebeu tratamento. O resultado deste estudo indica que é efetivo o tratamento com Daflon® 500 mg durante 4 semanas, para melhorar o tônus venoso em pacientes com sintomas mas sem veias varicosas.

Referência Bibliográfica: IBEBUNA, V.; *et al.* Venous Elasticity After Treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 48, p. 45-49, 1997.

Um estudo prospectivo controlado foi feito para avaliar as diferenças na severidade e na evolução dos sintomas e sinais da IVC com a presença ou não de refluxo venoso. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um com refluxo venoso e outro sem refluxo venoso. O estudo foi multicêntrico e internacional, conduzido em 23 países, onde 5052 pacientes foram selecionados. Os pacientes foram tratados com a FFPM (450 mg de diosmina e 50 mg de flavonoides expressos em hesperidina) por 6 meses, dose diária de 1000 mg/dia. Durante o tratamento com FFPM, todos os sintomas tiveram maior redução no grupo sem refluxo venoso em comparação com o outro grupo. Essa diferença na evolução dos sintomas entre os 2 grupos foi significativa para dor, sensação de inchaço e câimbras. Em relação a sensação de peso nas pernas e sinais como edema (avaliado pela circunferência

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

das pernas), os pacientes melhoraram igualmente independentemente da presença ou não de refluxo venoso. Os resultados clínicos do estudo demonstraram a eficácia do tratamento com uso da FFPM, a qual causou uma boa redução nos sintomas e sinais de IVC, independente da presença de refluxo venoso, e foi mantida por um longo prazo.

Referência Bibliográfica: JANTET, G. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology* 53, n.3, p. 245-256, 2002.

Em três ensaios clínicos controlados, duplo cego, versus placebo, a atividade do Daflon® 500 mg (450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina), foi avaliada no tônus venoso utilizando a pletismografia venosa. Um ensaio clínico duplocego, randomizado e cruzado na fase II mostrou que o Daflon® é estatisticamente mais eficaz do que o placebo nas pernas com patologia, bem como nas pernas normais. Nesse estudo, o qual incluiu 20 pacientes que sofriam da síndrome pós-trombótica, o Daflon® 500 mg reduziu: 1) capacidade venosa ($p < 0,001$); 2) distensibilidade venosa ($p < 0,001$); 3) o tempo de fluxo venoso, medida por dois parâmetros, o tempo total de esvaziamento venoso ($p < 0,001$) e T2p ($p < 0,001$). Essas mudanças têm sido observadas duas horas após a administração, sem mudança significativa no fluxo T50, índice cardíaco, índice de filtração capilar, pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca. O mesmo efeito agudo de aumento do tônus venoso foi demonstrado em outro estudo farmacológico, após 1 a 2 horas da ingestão ocorrida em 3 grupos de 10 mulheres que tinham insuficiência venosa, sendo eles: grupo I - sem varicose, grupo II - durante a gravidez e grupo III - com a síndrome pós-trombótica. Finalmente, na fase III do estudo clínico, em dois grupos paralelos de 20 pacientes cada, com funcional insuficiência venosa crônica, o Daflon® 500 mg foi comparado ao placebo. Este estudo demonstrou que após 1 a 2 meses de tratamento, houve uma melhora nos sintomas funcionais e no edema, acompanhado de um aumento estatisticamente significativo no tônus venoso. Em conclusão, estes dados mostram que uma dose única de Daflon® 500 mg é capaz de melhorar o tônus venoso para qualquer tipo de insuficiência venosa e que o tratamento prolongado melhora os sintomas clínicos e o tônus venoso.

Referência Bibliográfica: TSOUDELOS, Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of therapeutic benefit in chronic venous insufficiency? *International angiology*, vol. 8, sup. 4, p. 53-59, 1989.

Com o objetivo de determinar o efeito do venoativo composto por uma fração de flavonoides (S 5682 – 450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina por comprimido) no tratamento sintomático de distúrbios no sistema venolinfático, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, grupo paralelo foi conduzido em dois centros. No total, 160 pacientes com sintomas relacionados ao distúrbio do sistema venolinfático, considerando a insuficiência venosa crônica, foram incluídos no estudo. O tratamento durou 8 semanas e consistiu na administração diária de dois comprimidos de 500 mg de S 5682 ($n=80$) ou placebo ($n=80$). O primeiro item avaliado foram os oito sintomas do distúrbio do sistema venolinfático após o período de dois meses de observação e o segundo ponto foi a mudança da circunferência de cada perna afetada, após o mesmo período de observação. Conforme os resultados obtidos, o S 5682 quando comparado com o placebo melhorou quatro sintomas (desconforto funcional, sensação de peso, câimbras noturnas, sensação de inchaço) na quarta semana e dois sintomas adicionais (dor e sensação de calor ou ardência) na oitava semana. Similarmente, o S 5682 foi associado a redução significativa da circunferência do músculo da panturrilha e supramaleolar na quarta semana ($p<0,001$) e na oitava semana ($p<0,001$) refletindo na redução do edema. A redução da circunferência supramaleolar foi correlacionada com a melhora da sensação de inchaço ($r<0,56$; $p<0,001$). A aceitabilidade clínica e biológica do S 5682 foi boa. Portanto, os resultados indicam a eficácia curta e prolongada do tratamento com S 5682 nos sintomas dos distúrbios do sistema venolinfático, sem efeitos colaterais expressivos.

Referência Bibliográfica: GILLY, R.; PILLION, G.; FRILEUX, C. Evaluation of a New Venoactive Micronized Flavonoid Fraction (S 5682) in Symptomatic Disturbances of the Venolymphatic Circulation of the Lower Limb: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Phlebology* 9, p. 67-70, 1994.

Um estudo randomizado, aberto, controlado e multicêntrico foi realizado a fim de determinar o aumento da taxa de cicatrização de úlcera venosa em pacientes que recebem a fração flavonoica purificada micronizada (FFPM). Participaram do estudo 140 pacientes com insuficiência venosa crônica (IVC) e úlceras venosas, durante 24 semanas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: 1) 71 pacientes receberam o FFPM, dois comprimidos (1 g) por dia mais o tratamento local de compressão; 2) 69 pacientes receberam somente o tratamento de compressão local. A porcentagem de pacientes que curaram as úlceras completamente foi acentuada naqueles que receberam o FFPM em adição ao tratamento de compressão quando comparado com aqueles tratados somente com a terapia convencional (46,5% vs. 27,5%; $p<0,05$, OR=2,3, 95% CI 1,1-4,6). As úlceras com o diâmetro <3 cm foram curadas em 71% dos pacientes no grupo que recebeu FFPM e em 50% dos pacientes no grupo controle, enquanto que as úlceras de 3 a 6 cm de diâmetro foram curadas em 60% e 32% dos pacientes ($p<0,05$), respectivamente. A principal redução no tamanho das úlceras foi também melhor no grupo tratado com FFPM (80%) do que no grupo controle (65%) ($p<0,05$). Este estudo confirma os dados prévios do bom efeito terapêutico da FFPM na IVC, mesmo em pacientes com úlceras maiores. Além disso, a análise de farmacoeconomia indica o custo-efetividade da FFPM no tratamento em pacientes com úlcera venosa nas pernas.

Referência Bibliográfica: GLINSKI, W.; *et al.* The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study. *Phlebology* 14, p. 151-157, 1999.

Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário

A fim de avaliar a eficácia da FFPM (90% de diosmina e 10% de flavonoides expressos em hesperidina) nos sintomas e sinais relacionados aos episódios agudos de hemorroida e a sua tolerabilidade e segurança, um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado foi realizado com 90 pacientes que apresentaram um episódio agudo de hemorroida em menos de 48 horas. Um grupo recebeu FFPM, seis comprimidos por dia por 4 dias seguido por quatro comprimidos por dia por 3 dias e outro grupo recebeu um placebo. De acordo com o resultado do sétimo dia do tratamento houve uma diferença significativa a favor do grupo de tratamento com FFPM na avaliação de dor e edema ($p\leq 0,001$) e no sangramento ($p=0,021$ no quarto dia e $p=0,047$ no

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

sétimo dia). A opinião de eficácia global pelos pacientes ($p=0,007$) ou investigadores ($p=0,006$) também foi favorável para o grupo de tratamento. Com este estudo foi possível notar que a FFFM reduz significativamente a dor e o sangramento nos indivíduos selecionados com hemorroida aguda. A tolerabilidade foi similar em pacientes que receberam a FFFM e pacientes que receberam o placebo durante o período de 7 dias de tratamento. A FFFM pode ser considerada um efetivo e bem tolerado agente no tratamento de episódios agudos de hemorroida.

Referência Bibliográfica: JIANG, Z.-M.; CAO, J.-D. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Current Medical Research and Opinion* 22, p. 1141–1147, 2006.

Uma revisão de estudos clínicos cita que dois estudos demonstraram que a forma micronizada e o modo de ação do Daflon® 500 mg fornece a médicos e pacientes uma rápida e relevante eficácia nos episódios agudos, na dose de 6 comprimidos durante os quatro primeiros dias e 4 comprimidos nos três dias seguintes de tratamento. O resultado de um dos estudos demonstra melhora nos sintomas (dor, sangramento e prurido) nos pacientes tratados com Daflon 500 mg em comparação com o grupo controle ($p<0,001$), sendo esta melhora evidenciada no segundo dia de tratamento da hemorroida aguda, porém mais evidente no final (sétimo dia). Em longo prazo, essa eficácia permite reduzir a taxa de recorrência e reduz a intensidade e duração dos episódios recorrentes.

Referência Bibliográfica: Daflon 500 mg in the management of acute and recurrent hemorrhoidal disease. *Phlebology* 45, p. 281-284, 2004.

Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia

Para avaliar o efeito do Daflon® 500 mg (450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina) nos sintomas e sinais pósoperatórios de dois grupos de pacientes submetidos a remoção da veia safena magna, um estudo randomizado foi realizado. Ao todo 181 pacientes participaram do estudo e foram divididos em dois grupos, o grupo de tratamento recebeu 2 comprimidos por dia de Daflon® 500 mg, 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a operação. Os resultados indicaram a redução na intensidade da dor pós-operatória com o uso de Daflon®, o que resulta na diminuição do consumo de analgésicos. O tamanho do hematoma pós-operatório foi significativamente menor no grupo de tratamento quando comparado ao grupo controle ($p<0,001$) e os sintomas associados a IVC e a qualidade de vida foram melhores no grupo tratado com Daflon®. Desta forma, o estudo mostrou que resultados melhores foram obtidos quando houve a administração de Daflon® 500 mg, 14 dias antes e 14 dias após a cirurgia. Desta forma, a administração do agente venotônico como o Daflon® 500 mg, pode ser útil para atenuar a dor pós-operatória e os hematomas, após a remoção da veia safena.

Referência Bibliográfica: VEVERKOVA, L.; *et al.* Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebology* 13, n. 4, p. 195-201, 2006.

Outro estudo foi realizado para avaliar o efeito da fração flavonoica purificada micronizada nos sintomas e sinais pósoperatórios de dois grupos de pacientes submetidos a remoção da veia safena magna. Participaram do estudo 245 pacientes com veias varicosas e o grupo de tratamento ($n=200$) recebeu 1000 mg/dia de Daflon® duas semanas antes e 30 dias após o procedimento cirúrgico. O grupo controle não recebeu o Daflon® 500 mg. Os resultados mostram que esta droga venotônica ajuda a atenuar a dor, reduz os hematomas pós-operatórios e acelera sua reabsorção, e aumenta a tolerância ao exercício no período pós-operatório inicial.

Referência Bibliográfica: SAVELJEV, V. S.; *et al.* Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE).

Phlebology 15, n. 2, p.45-51, 2008.

Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia

Um estudo prospectivo randomizado controlado foi realizado para avaliar o efeito da fração flavonoica micronizada (FFM) na dor após hemorroidectomia. Foram 112 pacientes randomizados aleatoriamente para receber por 1 semana a FFM (grupo 1) ou não receber sendo o controle (grupo 2), após a hemorroidectomia. O grupo 1 foi tratado de acordo com o regime padrão oferecido no tratamento da hemorroida aguda, sendo 1500 mg via oral duas vezes ao dia por 3 dias seguido de 1000 mg via oral duas vezes ao dia nos próximos 4 dias. A gravidade da dor e o número de injeções analgésicas intramusculares necessárias foram registrados nos primeiros 3 dias, e depois de uma semana após

hemorroidectomia. O número de dias que a injeção analgésica intramuscular foi necessária, a estadia hospitalar e a satisfação do paciente também foram avaliados. No primeiro dia pós-operatório não houve diferenças significativas entre os parâmetros dos dois grupos, porém nos dias 2 e 3, tanto para a dor ($p=0,033$ e $p=0,011$, respectivamente) quanto para o número de pacientes que necessitou de injeções analgésicas intramusculares o resultado foi significativamente menor no grupo 1 ($p=0,022$ e $p=0,007$, respectivamente). Além disso, a permanência no hospital foi menor e a satisfação do paciente foi superior no grupo 1 ($p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente). Após uma semana, a dor e o número de injeções analgésicas intramusculares aplicadas foram significativamente menores no grupo 1 ($p=0,001$ e $p=0,021$). Deste modo, o uso da fração flavonoica micronizada após a hemorroidectomia reduz a gravidade da dor e o uso de analgésico intramuscular.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

Referência Bibliográfica: COLAK, T.; *et al.* Micronized Flavonoids in Pain Control After Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. *Surgery Today* 33, p. 828–832, 2003.

O objetivo de outro estudo foi saber se a associação da fração flavonoica purificada micronizada (FFPM) com a cirurgia para hemorroida no estágio II a IV é mais efetiva para reduzir os sintomas pós-hemorroidectomia. Um total de 56 pacientes submetidos a cirurgia participaram e foi prescrito o uso de dois comprimidos durante 30 dias antes da cirurgia no grupo de tratamento e no período pós-operatório todos estes pacientes receberam 2 comprimidos duas vezes ao dia por 4 dias e 2 comprimidos duas vezes ao dia por 3 dias. O grupo controle não teve o tratamento antes da cirurgia. A redução dos sintomas pós-operatórios no dia 2 após o procedimento foi mais pronunciado no grupo tratado com FFPM quando comparado com o grupo controle. Os resultados mostram que o uso da FFPM no período pré e pós-operatório resultam na melhora do resultado do tratamento. O alívio precoce dos sintomas quando associado o uso de FFPM com a cirurgia deve reduzir a duração da internação hospitalar. Além disso, a redução do uso de analgésicos, antiinflamatórios, e agente hemostático não somente reduzem o custo total do tratamento, mas deve também influenciar positivamente no estado psicoemocional dos pacientes. Portanto, recomenda-se o uso de FFPM em associação com a cirurgia de hemorroida.

Referência Bibliográfica: ASTASHOV, V.; TIMCHENKO, D. Benefits of micronized purified flavonoid fraction in the reduction of symptoms after operation for hemorrhoidal disease. *Phlebology* 21, n.2, p. 95-99, 2014.

Um estudo prospectivo randomizado controlado foi conduzido para verificar o efeito do Daflon® 500 mg (diosmina 450 mg e hesperidina 50 mg) no sangramento após hemorroidectomia. No total, 228 pacientes participaram e 114 foram randomizados para receber o Daflon® 500 mg (dois comprimidos três vezes ao dia por 3 dias, seguido de 1 comprimido 3 vezes ao dia por 4 dias) durante uma semana após a operação (grupo 1), os demais 114 foram o grupo controle (grupo 2). Um paciente (0,9%) do grupo 1 e sete (6,1%) do grupo 2 apresentaram sangramento pós-operatório ($p=0,03$). Todos os sangramentos ocorreram de 6 a 15 dias após hemorroidectomia. Não houve efeitos colaterais com o uso de Daflon® 500 mg. O risco de hemorragia secundária de hemorroidectomia foi reduzido com uso pós-operatório de Daflon®. Referência Bibliográfica: HO, Y. H.; *et al.* Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *British Journal of Surgery* 82, p. 1034-1035, 1995.

Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica

De acordo com uma revisão de estudos clínicos, em um estudo piloto foi avaliado o efeito da fração flavonoica purificada micronizada (500 mg) na dor pélvica em dez mulheres de 28 a 35 anos. As mulheres foram randomizadas em dois grupos em um estudo duplo-cego. Por quatro meses, o grupo de tratamento recebeu um comprimido de 500 mg da associação de flavonoides, duas vezes ao dia, enquanto que para o grupo controle pílulas de vitaminas foram administradas como placebo. Ao final do quarto mês os sintomas pélvicos começaram a reduzir no grupo de tratamento quando comparado com o pré-tratamento e o grupo controle.

Em outro estudo, 20 pacientes foram randomizados em dois grupos de 10 pacientes. Durante seis meses, o grupo de tratamento, recebeu duas vezes ao dia a associação de flavonoides de 500 mg, e o grupo controle recebeu pílulas de vitamina como placebo. A partir do segundo mês, havia melhora da dor pélvica no grupo de tratamento.

Sendo assim, tendo em vista estes estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlado com 10 e 20 pacientes com dor crônica pélvica diagnosticada, na comparação com placebo, a fração flavonoica purificada micronizada administrada duas vezes diariamente, por quatro meses ou seis meses, reduziu significativamente a dor pélvica.

Referência Bibliográfica: BURAK, F.; *et al.* Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500 mg: a review. *Phlebology* 16, n. 3, p. 290-294, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Venotônico e vasculoprotetor.

Farmacologia:

Este medicamento 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 a administração oral, a diosmina é rapidamente transformada no intestino pela flora intestinal e absorvida na forma da sua aglicona, a diosmetina. Em amostra de plasma de humanos ou animais que ingeriram a diosmina, não foram encontrados traços de diosmina mesmo utilizando um método de ensaio sensível.

Um estudo demonstrou que a hesperidina foi absorvida no trato gastrointestinal após a administração oral. Verificou-se em outro estudo que a hesperidina foi transformada por uma bactéria no intestino em sua aglicona, hesperitina, e esta pode ser detectada na urina e no plasma.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

Aproximadamente metade da dose oral de 500 mg da fração flavonoica purificada micronizada foi absorvida dentro de 48 horas após administração, em um estudo de farmacocinética realizado em 12 voluntários saudáveis do sexo masculino. A redução no tamanho da molécula de diosmina foi significativa para aumentar a absorção.

A diosmetina teve uma rápida distribuição seguida por um período lento de eliminação em um estudo simples da diosmina não micronizada, dose 10 mg/kg em cinco voluntários. O tempo para o pico plasmático de diosmetina foi de uma hora e as concentrações plasmáticas começaram a decrescer lentamente após duas horas. O principal volume de distribuição da diosmetina foi de 62,1 litros, indicando que houve uma extensiva absorção do composto nos tecidos. Um estudo com animais demonstrou que a diosmetina radiomarcada e/ou seus metabólitos são amplamente distribuídos pelo organismo.

Metabolismo e excreção

A diosmetina é rapidamente e extensivamente degradada em ácidos fenólicos ou seus derivados conjugados de glicina, os quais são eliminados na urina. O metabólito principal no homem é o ácido 3-hidroxifenilpropionico que é principalmente eliminado na sua forma conjugada. Os metabólitos encontrados em pequenas quantidades incluem outros ácidos fenólicos correspondendo ao ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico, ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético e ácido 3,4-diidroxibenzoico. Acredita-se que os metabólitos não identificados possam também estar relacionados com a atividade farmacológica da diosmina.

O principal metabólito encontrado na urina quando humanos ingerem hesperidina, é o ácido 3-hidroxi-4-metoxifenilhidracrílico, indicando que o anel pirano da hesperitina divide-se para produzir este ácido hidracrílico. Uma pequena quantidade de glucoronídeo de hesperitina também foi detectada.

A eliminação da diosmina micronizada é relativamente rápida com aproximadamente 34% da dose de diosmina radiomarcada excretada na urina e nas fezes após 24 horas e aproximadamente 86% após 48 horas. Diosmina e diosmetina não metabolizadas não são excretadas na urina. A excreção cumulativa da dose na urina e fezes foi de 100%. Aproximadamente metade da dose foi eliminada nas fezes na forma inalterada de diosmina e diosmetina. A forma inalterada de diosmina nas fezes corresponde a parte não absorvida, como indicado pela baixíssima excreção biliar no estudo radioativo em ratos da ¹⁴C-diosmina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento 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 deste medicamento 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 deste medicamento em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

PRECAUÇÕES:

Gravidez:

Nenhum efeito teratogênico foi demonstrado em estudos experimentais em animais 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.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

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 flavonóica purificada micronizada (FFPM) na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonóica purificada micronizada (FFPM), este medicamento não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há descrição na literatura de interações medicamentosas com as substâncias ativas deste produto.

Não há referências a restrições de uso do produto junto com alimentos.

Não há informação sobre alterações de exames laboratoriais pelas substâncias ativas deste produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

Este medicamento é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos de cor salmão, oblongo, liso.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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.

Esta dose deve ser administrada por um período de 2 a 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Na crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

3 comprimidos de 500 mg duas vezes ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 2 comprimidos de 500 mg duas vezes ao dia durante três dias. E após, 2 comprimidos de 500 mg por 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 de 500 mg duas vezes ao dia. Esta dose deve ser administrada por pelo menos 2 semanas antes do procedimento ou de acordo com a prescrição médica.

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

1 comprimido de 500 mg duas vezes ao dia. Esta dose deve ser administrada por um período de 2 a 4 semanas após o procedimento ou de acordo com a prescrição médica.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

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

2 comprimidos de 500 mg três vezes ao dia durante 3 dias e, em seguida 2 comprimidos duas vezes ao dia (2000 mg/dia) durante 4 dias. Esta dose deve ser administrada por pelo menos 1 semana após o procedimento ou de acordo com a prescrição médica.

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é:

1 comprimido de 500 mg duas vezes ao dia. Esta dose deve ser administrada por um período de 4 a 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como todos os medicamentos, este produto pode causar eventos adversos, porém nem todos os pacientes irão apresentá-los.

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Diarréia, dispepsia (indigestão), náusea e vômitos.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Colite (inflamação do intestino).

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Tontura, dor de cabeça, mal estar, rash cutâneo (erupções avermelhadas), prurido (coceira) e urticária (erupção cutânea).

Reações com frequência desconhecida:

- Dor abdominal, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke (tal como inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir).

Se algum dos eventos adversos se tornar sério, ou se você notar algum evento adverso não listado nessa bula, favor informar o seu médico ou farmacêutico.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

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.

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0243

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37558-608 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Modelo de Bula PROFISSIONAL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/02/2020	0519129207	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2020	0519129207	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2020	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg; embalagem com 30 ou 60 comprimidos
17/03/2020	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/03/2020	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Ressubmissão	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg; embalagem com 30 ou 60 comprimidos