

## BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### VONFLUX

**diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg**

#### APRESENTAÇÃO

VONFLUX (diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg) comprimidos revestidos: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de VONFLUX 450 mg + 50 mg contém:

diosmina..... 450 mg  
hesperidina..... 50 mg

Excipientes: crospovidona, celulose microcristalina, lactose monoidratada, copovidona, amido, dióxido de silício, talco, ácido esteárico.

Componentes de revestimento: hipromelose, dióxido de titânio, povidona, triacetina, corante amarelo crepúsculo, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, corante vermelho allura, corante azul de indigotina, macrogol.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

VONFLUX é indicada para o tratamento de:

- Manifestações clínicas da insuficiência venosa crônica;
- Sintomas funcionais da insuficiência do plexo hemorroidário;
- No período pré e pós-operatório de safenectomia para alívio dos sinais e sintomas resultantes desse procedimento;
- Alívio dos sintomas pós hemorroidectomia;
- Dor na Síndrome da Congestão Pélvica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Eficácia no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica orgânica e funcional dos membros inferiores:**

Guillot *et al* (1988) observaram uma redução significativa ( $p < 0.0001$ ) no desconforto funcional, câimbras, edema vespertino, e circunferência de tornozelo e panturrilha em 170 pacientes que receberam 2 comprimidos de diosmina 450 mg/hesperidina 50 mg por um ano. Houve melhora progressiva entre os 2 e 12 meses de tratamento, embora com diminuição na progressão da melhora ao longo do tempo.

Jantet (2002) avaliou a *performance* da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg no estudo multicêntrico RELIEF (*Reflux AssEssment and Quality of Life ImprovEment with micronized Flavonoids*) que envolveu países da África, América, Ásia e Europa. A grande contribuição desta pesquisa foi avaliar dois grupos comparativos portadores de IVC, um com refluxo (mais sintomático) e outro sem a condição, após diagnóstico por meio de *doppler* e fotopletismografia. O desenho da pesquisa foi prospectivo e acompanhou 5052 pacientes (n=4527 na

população *intention-to-treat*) com CEAP classe 0 a 4 por dois anos; todos os pacientes receberam dois comprimidos da combinação diosmina 450 mg/hesperidina 50 mg diariamente por seis meses, sem mudanças em outras medidas de tratamento.

Os pacientes foram avaliados a cada dois meses quanto aos sintomas subjetivos; à dor, segundo a Escala Visual Analógica; ao edema pela mensuração da circunferência da perna; à evolução da doença, pela escala CEAP; e à qualidade de vida, por meio do questionário CIVIQ.

Durante o tratamento com diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg os sintomas de dor, inchaço e câimbras apresentaram melhora em ambos os grupos ( $p < 0.012$ ) e maior no grupo com refluxo. Os sintomas de peso nas pernas e edema melhoram igualmente independente da presença de refluxo. A melhora progressiva e significativa dos sintomas se refletiu na mudança de classe na classificação CEAP, de C3 e C4 para C0 a C2 em ambos os grupos ( $p = 0.0001$ ).

A melhora sintomática foi contínua e persistiu por 6 meses após a suspensão do medicamento, o que comprova a ação sustentada do MPFF.

No indicador de qualidade de vida, foi observada uma melhora nos parâmetros do questionário CIVIQ em paralelo à melhora clínica, após dois meses (progressão média de 8,5 no *Global Index Score*) e após 6 meses de tratamento (progressão adicional média de 4 no *Global Index Score*) ( $p > 0.0125$ , exceto para dor). Belczak e colaboradores (2014) confirmaram a melhora dos indicadores de qualidade de vida após a utilização da associação diosmina/hesperidina em pacientes com IVC.

### **Eficácia no tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário e pós hemorroidectomia.**

Em um estudo aberto, a combinação diosmina 450 mg/hesperidina 50 mg (seis comprimidos por dia durante 4 dias, e quatro comprimidos por dia durante 3 dias) foi administrada a 50 mulheres com doença hemorroidária aguda tratadas em média 8 semanas antes do parto. Foi obtido alívio sintomático em 66% (IC 95%, 79,1 -52,9) dos casos após quarto dia de utilização além de associar-se com menor incidência de recorrência no período pré-natal (95% IC 70-35.1,  $p < 0,001$ ) no período pré-natal, não sendo observadas associações com complicações maternas ou fetais. (BUCKSHEE, 1997).

A associação diosmina/hesperidina foi significativamente mais eficaz do que placebo em um estudo randomizado, duplo-cego em 100 pacientes com crise de hemorroida aguda. Os pacientes receberam 3 comprimidos de diosmina 450 mg/hesperidina 50 mg duas vezes por dia durante 4 dias, seguido por 2 comprimidos duas vezes por dia durante 3 dias, ou placebo. Uma melhora global ocorreu no grupo tratado ( $p < 0,001$ ) e nenhum efeito adverso mais importante foi relatado (COSPITE, 1994).

Em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo 100 pacientes com crise aguda de hemorroidas foram avaliados quanto à evolução do sangramento no terceiro dia de tratamento com diosmina 450 mg + diosmina 50 mg (6 comprimidos por dia por 4 dias, 4 comprimidos por dia por 3 dias, e 2 comprimidos por dia por 83 dias). Houve uma diminuição significativa do número de pacientes com sangramento no grupo tratado em relação ao grupo controle ( $p < 0.01$ ). Os pacientes que receberam diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg apresentaram, em média, dois dias a menos de sangramento ( $p < 0.01$ ), e menos episódios de recaídas ( $p < 0.05$ ) (MISRA et al, 2000).

Cento e doze pacientes foram randomizados em um estudo prospectivo para receber MPFF 500 mg por uma semana ou para controle após hemorroidectomia. A partir do segundo dia de pós-operatório houve redução significativa da dor ( $p = 0.033$ ) e no número de pacientes que necessitou de analgesia suplementar ( $p = 0.022$ ) no grupo que recebeu MPFF. Adicionalmente, a hospitalização foi mais curta ( $p = 0.001$ ) e a satisfação do paciente foi superior ( $p = 0.001$ ) no mesmo grupo. Após uma semana os resultados persistiram favoráveis para os pacientes tratados em relação à dor e à necessidade de resgate na analgesia (COLAK et al., 2003).

### **Eficácia na síndrome da congestão pélvica**

Simsek *et al* 2006 realizaram estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo envolvendo 20 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva. Um total de 10 mulheres recebeu a associação diosmina 450 mg/ hesperidina 50 mg na dose de dois comprimidos por dia por seis meses, e 10 mulheres receberam placebo. Ao final do terceiro mês a intensidade e frequência da dor pélvica diminuíram; a redução foi significativa após seis meses ( $p<0.05$ ).

### **Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórias de safenectomias**

Pokrovsky *et al* (2008) avaliaram 245 pacientes submetidos à safenectomia, em um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, que comparou a intensidade da dor pós-operatória (avaliada por Escala Analógica Visual), o tamanho do hematoma pós-operatório, e a qualidade de vida no pós-operatório (avaliada pelo questionário CIVIQ). Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebeu a combinação diosmina/ hesperidina (1000 mg/dia) por 14 dias antes e 30 dias após da cirurgia, e o outro placebo. A dor, o hematoma, a sensação de peso nas pernas e a fadiga foram significativamente menos frequentes no grupo medicado em relação ao grupo controle, após 7 dias da cirurgia (todos com  $p<0.05$ ). Não houve diferença nos *scores* de qualidade de vida. Eventos adversos menores (irritação gástrica) surgiram em 4 casos que receberam a medicação, e cessaram espontaneamente.

### **Referências bibliográficas:**

- BELCZAK, S. Q. et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology*, v. 29, n. 7, p. 454-460, 2014.
- BUCKSHEE, K.; TAKKAR, D.; AGGARWAL, N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 57, n. 2, p. 145-151, 1997.
- COLAK, Tahsin et al. Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. *Surgery today*, v. 33, n. 11, p. 828-832, 2003.
- COSPITE, M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*, v. 45, 1994.
- GUILLOT, B. et al. A long-term treatment with a venotropic drug. Results on efficacy and safety of Daflon 500mg in chronic venous insufficiency. *International angiology: a Journal of the International Union of Angiology*, v. 8, n. 4 Suppl, p. 67-71, 1988.
- JANTET, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. *Angiology*, v. 53, n. 3, p. 245-256, 2002
- MISRA, M. C.; PARSHAD, R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *British Journal of Surgery*, v. 87, n. 7, p. 868-872, 2000.
- POKROVSKY, A. V. et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology*, v. 15, n. 2, p. 45-51, 2008.
- SIMSEK, M.; BURAK, F.; TASKIN, O. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, v. 34, n. 2, p. 96-98, 2006.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Absorção**

A diosmina é rapidamente transformada pela flora intestinal e absorvida como diosmetina, sua forma aglicona; a forma inalterada de diosmina não parece ser absorvida. Aproximadamente metade de uma dose oral de 500 mg de MPFF marcada foi absorvida em até 48 horas após a administração em voluntários saudáveis). Flavonóides são pouco solúveis em água. A micronização é uma técnica muito bem estabelecida que permite se obter um maior controle do processo de dissolução e uma maior absorção dos princípios ativos no trato gastrointestinal e, portanto, reduz as variações farmacocinéticas interindividuais. (Jantet G., 2002, p.245-256)

A micronização da diosmina aumenta significativamente a sua absorção intestinal ( $p=0,0004$ ) em comparação à diosmina não micronizada (57,9 vs 32,7%) durante o período de 0 a 168 horas pós administração. (Lyseng-Williamson et al., 2003, p. 71-100)

### **Distribuição**

A diosmetina, uma vez absorvida, apresenta um período de rápida distribuição seguido de um período de eliminação mais lenta. O pico da concentração plasmática em humanos ocorre 1 hora após a ingestão, e a concentração plasmática começa a diminuir lentamente após 2 horas. O volume médio de distribuição de uma dose de 10mg/kg de diosmina não micronizada foi 62 L. Estudos em animais demonstraram que diosmetina marcada e/ou seus metabólitos são amplamente distribuídos pelo corpo.

### **Biotransformação**

A diosmetina é rápida e extensivamente degradada em ácidos fenólicos ou seus derivados conjugados com glicina, os quais são eliminados na urina; a diosmina e a diosmetina não metabolizadas são excretadas pelas fezes. O metabólito predominante, o ácido 3-hidroxi-fenilpropiónico, é eliminado principalmente na sua forma conjugada. Outros metabólitos encontrados em pequenas proporções ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzóico, o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético e o ácido 3,4-diidroxibenzóico. Porém, é possível que metabólitos ainda não identificados também possam ser responsáveis pela atividade farmacológica da diosmina.

### **Eliminação**

A eliminação de diosmina micronizada é relativamente rápida: 34% da dose é excretada durante as primeiras 24 horas e 86% durante as primeiras 48 horas. As formas não metabolizadas de diosmina e diosmetina não são excretadas na urina, e a excreção cumulativa da dose nas fezes e urina é de 100% (109 +/-23% 0-168 horas). A diosmina não modificada nas fezes corresponde à diosmina não absorvida, como indicado pela baixa excreção pelas vias biliares de ratos de diosmina marcada. A meia vida de eliminação é de 11 horas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

VONFLUX não deve ser utilizado em pacientes alérgicos à diosmina, hesperidina ou a qualquer componente da formulação.

**Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.**

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Não há até o momento, dados sobre o uso de VONFLUX em portadores de insuficiência hepática ou renal. Caso você tenha ou esteja em tratamento por doenças que afetam os rins e o fígado, avise seu médico antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

A administração de VONFLUX para o tratamento sintomático de crise hemorroidária aguda não substitui o tratamento específico e seu uso deve ser por um curto tempo. Caso os sintomas não regridam rapidamente ou se agravem, o médico deverá ser avisado.

**Idosos:** A posologia para o uso de VONFLUX em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

**Crianças:** VONFLUX não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

**Gravidez:** Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou planeja engravidar, fale com seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

**Categoria C - 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.

**Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquina:** Nenhum efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas foi constatado.

**Atenção: contém LACTOSE.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há relatos de interações medicamentosas com as substâncias presentes em VONFLUX.

**Interações com alimentos:** não há referências a restrições do uso do produto junto com alimentos.

**Interações com testes laboratoriais:** Não há informações sobre alterações de exames laboratoriais pelas substâncias presentes em VONFLUX.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C).

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

VONFLUX é um comprimido revestido, biconvexo, liso e laranja pálido

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

VONFLUX deve ser utilizado apenas sob orientação médica.

A via de administração é oral.

A posologia usual é de 2 comprimidos revestidos ao dia: um pela manhã e outro à noite, de preferência durante as refeições.

Nas crises hemorroidárias, a dose pode ser aumentada seguindo o seguinte esquema semanal:  
4 dias iniciais - ingerir 2 comprimidos por vez em três tomadas divididas ao longo do dia.  
3 dias finais – tomar 2 comprimidos por vez em duas tomadas divididas ao longo do dia.

O uso de VONFLUX por via de administração não recomendada pode acarretar riscos de reações desagradáveis e falta de efeito clínico.

**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).

#### Alterações no sistema nervoso:

Raras (>1/10.000 e < 1/1.000): tontura, dor de cabeça, mal-estar.

#### Alterações gastrointestinais:

Comuns (>1/100 e <1/10): diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos

Incomuns (>1/1.000 e <1/100): colite

Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): dor abdominal.

#### Alterações na pele e no tecido subcutâneo:

Raras (>1/10.000 e < 1/1.000): erupção, prurido e urticária.

Frequência desconhecida: edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

**Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### 10. SUPERDOSE

Não são conhecidos relatos de superdosagem de VONFLUX.

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0386

Farm. Resp.: Graziela Fiorini Soares  
CRF-RJ nº 7475

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda  
Rua Michigan, 735  
São Paulo, Brasil  
CEP: 04566-905  
T: (11) 5536-7000

São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.701/0001-16

**Fabricado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro – Brasil  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**BU 03**

**ABBOTT CENTER**

Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2021.**

