

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 na 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 na 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 vida 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

CRF-RJ nº 7475

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

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

BU 02

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/12/2019.

