IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAFLON® FLEX 1000mg

diosmina 900mg + hesperidina 100mg
fração flavonóica purificada micronizada

APRESENTAÇÕES:
Embalagem contendo 10 ou 30 envelopes de suspensão oral.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada envelope de 10 ml DAFLON® FLEX 1000mg contém:
fração flavonóica micronizada purificada..... 1000 mg
Correspondente a:
diosmina .....900 mg
flavonóides expressos em hesperidina..... 100 mg

Excipientes: maltitol, goma xantana, benzoato de sódio, aroma laranja, ácido cítrico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:
DAFLON® FLEX 1000mg é destinado ao tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica (estudos conduzidos com a forma farmacêutica comprimidos):

- 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® 500 mg. 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 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 anti-inflamatória 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: Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28:484-93.

Estudos clínicos:

Eficácia no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, orgânica e funcional dos membros inferiores (estudos conduzidos com a forma farmacêutica comprimidos):

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: Cronic venous insuffiency: 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, Chodynicka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicenter, controlled, randomised study. Phlebology. 1999;14:151-7.

Eficácia do DAFLON® FLEX 1000mg suspensão versus DAFLON® 500mg comprimido em pacientes com doença venosa crônica sintomática

Estudo multicêntrico internacional, fase III, duplo-cego, randomizado, grupos paralelos, realizado em pacientes que sofrem de doença venosa crónica sintomática demonstraram não-inferioridade estatisticamente significativa do Daflon 1000 mg (suspensão oral, um envelope por dia) versus Daflon 500 mg (comprimido de 500 mg, 2 comprimidos por dia) na melhoria no desconforto nos membros inferiores avaliada por uma escala visual analógica de 10 centímetros após 8 semanas de tratamento. A melhoria no desconforto dos membros inferiores foi clinicamente relevante, com resultados semelhantes entre os grupos. Os resultados também mostraram uma melhora clinicamente relevante da dor nas pernas, sensação de peso nas pernas e qualidade de vida, com resultados semelhantes entre os grupos.
O perfil de segurança de Daflon 1000 mg (suspensão oral, uma vez ao dia) foi semelhante ao Daflon de 500 mg (comprimido de 500 mg, duas vezes ao dia). A suspensão oral de Fração Flavonóica Purificada Micronizada de 1000 mg, uma vez ao dia, foi bem tolerada durante o período de tratamento de 8 semanas, assim como o comprimido de Fração Flavonóica Purificada Micronizada de 500 mg, duas vezes ao dia, com eventos adversos emergentes em conformidade com aqueles já descritos na bula do produto.

Referências Bibliográficas: Carpentier P, Karetova D, Hanafiah H, Enriquez-Vega E, Dzupina A, Sabovic M, Reina Gutierrez L, Subwongcharoen S, Tuzun H, Maggioli A. Clinical efficacy and safety of a new once-daily 1000 mg suspension versus twice-daily 500 mg tablets of micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disorders: a randomized controlled trial. Int Angiol. 2017.

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.

Farmacologia clínica

Estudos duplo-cegos controlados usando métodos pelos quais os efeitos do produto sobre a hemodinâmica venosa pode ser demonstrado e quantificado confirmaram as propriedades farmacológicas acima no homem.

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-feito ideal é obtida com a dose diária de 1000mg.

Atividade venosa tônica:
Fração flavonóica micronizada purificada melhora o tônus venoso: pletismografia de oclusão venosa com um indicador de estresse de mercúrio demonstrou uma diminuição na taxa de esvaziamento.

Atividade da microcirculação:

Estudos controlados duplo-cegos mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre placebo e droga. Em pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, a fração flavonóica purificada micronizada aumenta a resistência capilar, tal como medido por angiosterrometria.

Propriedades Farmacocinéticas:
Em humanos, após administração oral da substância contendo ^{14}C Diosmina:
- A excreção é principalmente fecal; uma média de 14% da dose administrada é excretada na urina;
- A 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® FLEX 1000mg não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

Idosos:
A posologia para o uso de DAFLON® FLEX 1000mg em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:
DAFLON® FLEX 1000mg não se destina ao uso em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

PRECAUÇÕES:

Gravidez:
Não existem dados ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de DAFLON® FLEX 1000mg em mulheres grávidas.
Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva.
Como medida de precaução é preferível evitar o uso de DAFLON® FLEX 1000mg durante a gravidez.

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

Lactação:
Desconhece se a substância ativa e seus metabólitos são excretados no leite humano.
Um risco para os recém nascidos e lactantes não deve ser excluído.
Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com DAFLON® FLEX 1000mg, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

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® FLEX 1000mg 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® FLEX 1000mg. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante foi reportada até o momento com experiências pós comercialização do produto na forma farmacêutica comprimidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DAFLON® FLEX 1000mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC). 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. Guarde-o em sua embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

DAFLON® FLEX 1000mg é apresentado sob a forma de suspensão oral homogênea, com coloração amarelo pálida e aroma de laranja em embalagem do tipo envelope.

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. Agite o envelope antes de usar.

Na doença venosa crônica, a posologia usual é 1 envelope ao dia, preferencialmente pela manhã;
A dose recomendada deve ser administrada preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: reação muito comum (>1/10), reação comum (>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 cutâneo, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida:
- Dor abdominal, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Sintomas
Existe uma experiência limitada com superdose de DAFLON® FLEX 1000mg. Os eventos adversos mais frequentemente relatados em casos de superdose foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas, dor abdominal) e eventos cutâneos (como prurido, erupção cutânea).

Tratamento
A gestão da superdose deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos.

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

DIZERES LEGAIS

MS N° 1.1278.0003.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado/Embalado por:
Unither Liquid Manufacturing
1-3 Allée de la Neste – Z.I d'En Sigal
31770 Colomiers – França
ou
Mariol Industrial Ltda
Avenida Mario de Oliveira, nº 605 –
Distrito Industrial II
14781-160 – Barretos – SP – Industria Brasileira
C.N.P.J 04.656.253 / 0001-79

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 11/05/2021.