

Folha de rosto para a bula

Biovarixon
diosmina + hesperidina

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

450mg + 50mg

Bula do Profissional da Saúde

Biovarixon

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Biovarixon (diosmina + hesperidina) 450mg + 50mg: Embalagens contendo 30, 60, 90, 120 ou 150 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

diosmina..... 450mg

hesperidina 50mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: povidona, amido, celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilocaprato de glicerila, álcool polivinílico, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos:

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

Os fármacos flavonoides flebotônicos podem melhorar o tônus venoso, diminuir a resposta inflamatória, diminuir o extravasamento de sangue pelos capilares, reduzir o edema e diminuir a formação de radicais livres, sendo, então, importantes na prevenção da ulceração venosa (STRUCKMANN; NICOLAIDES, 1994).

A associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg é um potente medicamento venotrópico utilizado para o tratamento da IVC. O mecanismo de ação desta associação é o aumento do tônus vascular, a melhora da drenagem linfática e a proteção da microcirculação. Estudos clínicos multicêntricos demonstram que a associação é eficaz em estágios de edema avançados, alterações na pele e úlceras venosas na perna provocados pela IVC (RAMELET, 2001).

Durante uma metanálise foi avaliada a eficácia da associação 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina (comprimido) na cicatrização de úlceras venosas nas pernas. Foram encontrados cinco estudos prospectivos, aleatorizados, controlados, onde participaram 723 pacientes, que foram tratados entre os anos de 1996 e 2001. O tratamento convencional (compressão e curativo locais) adicionado ao uso da associação foi comparado ao tratamento convencional adicionado ao placebo em dois estudos (n=309) ou com o tratamento convencional sozinho em três estudos (n=414). Após seis meses, a taxa de cicatrização da úlcera venosa foi 32% maior nos pacientes que utilizaram a associação de flavonoides em combinação com a tratamento convencional em relação ao tratamento convencional sozinho. Além disso, no grupo utilizando flavonoides o tempo de cicatrização foi menor (16 versus 21 semanas no grupo controle, p=0,0034) (SMITH; LOK; RAMELET, 2005).

Bula do Profissional da Saúde

Em um estudo controlado por placebo, 200 pacientes com IVC foram aleatorizados para receber a associação diosmina + hesperidina (450+50 mg) durante 2 meses. Após este período, a circunferência do tornozelo reduziu nos pacientes utilizando a associação de flavonoides. Outro estudo com a associação (2 comprimidos por dia) também demonstrou a diminuição do edema nas pernas em pacientes com IVC (RAMELET, 2001).

A associação diosmina + hesperidina (450+50 mg) melhorou as alterações na pele durante um estudo clínico com 36 pacientes sofrendo de lesões tróficas de membros inferiores relacionadas a IVC. Os pacientes foram divididos em dois grupos que receberam 2 comprimidos por dia durante dois meses, sendo que um grupo utilizou a associação e o outro grupo utilizou placebo. O grupo que utilizou a diosmina + hesperidina apresentou 88% de melhora, com diminuição significativa das lesões tróficas, como eczema e reações inflamatórias, sendo que no grupo placebo esta melhora foi observada somente em 21% dos voluntários (RAMELET, 2001).

Em um estudo aleatorizado envolvendo 10 voluntários, a associação de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina demonstrou reduzir a capacitância venosa após uma hora da administração da medicação, sendo que este efeito durou por quatro horas. A técnica de oclusão venosa foi aplicada durante um estudo clínico em 30 mulheres (10 pacientes com IVC, 10 pacientes grávidas com IVC e 10 pacientes com IVC pós-trombótica) e os resultados demonstraram que dois comprimidos desta associação reduziram significativamente a capacitância venosa. Outro estudo com 40 pacientes controlado por placebo também demonstrou significativa redução na capacitância venosa, na distensibilidade e no tempo de esvaziamento venoso após dois meses de tratamento com a associação (figura 3) (STRUCKMANN; NICOLAIDES, 1994).

O RELIEF (Reflux assessment and quality of Life Improvement with micronized Flavonoids in chronic venous insufficiency) foi um estudo prospectivo, controlado, multicêntrico, que incluiu pacientes com ou sem refluxo venoso. Este estudo foi conduzido entre março de 1997 e dezembro de 1998 em 23 países, onde participaram 2395 pacientes de ambos os sexos (idade média de 45,7 anos) com IVC. Os pacientes receberam dois comprimidos de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina diariamente por seis meses e durante o estudo foram observados a evolução dos sintomas (edema, sensação de peso, câimbras), dor e inchaço medido pela circunferência da perna. Houve redução do edema medido pela circunferência da perna (figura 4, $p=0,0001$) nestes pacientes, além de uma diminuição do grau da IVC (tabela 1) (JANTET, 2000).

Pacientes com IVC de ambos os sexos ($n=215$, idades entre 19 a 81 anos) apresentando sintomas como peso nas pernas, parestesia e edema ao final do dia receberam dois comprimidos da associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg) durante um ano. Os sintomas como desconforto nas pernas, câimbras e edema foram avaliados a cada dois meses, através de uma escala, sendo: 0 = ausente, 1 = discreto, 2 = moderado ou persistente, 3 = frequente ou de longa duração, 4 = muito intenso e muito frequente. As figuras 5 e 6 demonstram que os pacientes obtiveram melhora dos sintomas de desconforto nas pernas e câimbras após o tratamento. Desta forma, a utilização da associação de flavonoides por um ano foi benéfica para os pacientes com IVC (GUILLOT et al., 1989).

As úlceras nas pernas são sintomas severos da IVC. Desta forma, pacientes de ambos os sexos com úlcera devido a IVC receberam dois comprimidos por dia, durante dois meses, da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg ($n=55$, idade média de 70,8 anos) ou placebo ($n=52$, idade média de 70,9 anos). Nos pacientes com úlceras menores que 10 cm, a taxa de cicatrização completa das feridas foi maior no grupo utilizando flavonoides do que no grupo placebo (figura 7). Além disso, o tempo para ocorrer a cicatrização foi menor no grupo recebendo os flavonoides ($p=0,037$ em relação ao grupo placebo) (GUILHOU et al., 1997).

Pacientes de ambos os sexos (idade média de 52,3 anos) com histórico de trombose ilíaca aguda a mais que um ano associada com dificuldade de urinar e outros sintomas ($n=24$) receberam a associação 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina (2 comprimidos, uma vez ao dia) por um mês. As veias varicosas pélvicas foram classificadas (grau 1 de 5,0 a 6,0 mm, grau 2 de 7,0 a 9,0 mm e grau 3 $\geq 9,0$ mm) e avaliadas antes e após o tratamento com flavonoides. Houve redução do diâmetro das veias varicosas pélvicas (figura 8) após a utilização da associação de flavonoides, assim como redução da severidades das manifestações clínicas (TSUKANOV; TSUKANOV; LEVDANSKIY, 2016).

Referência:

STRUCKMANN J. R.;NICOLAIDES A. N. Flavonoids – a review of the pharmacology and therapeutic efficacy of daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology*, v. 45(6), p. 419-428, 1994

RAMELET A. A. Clinical benefits of daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology*, v. 52(1), p. 49-56, 2001

Bula do Profissional da Saúde

SMITH P. C.; LOK C.; RAMELET A. A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, v.30, p.198-208, 2005

JANTET G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*, v. 51(1), p. 31-37, 2000

GUILLOT B.; GUILHOU J. J.; CHAMPVALLINS M.; MALLET C.; MOCCATTI D.; POINTEL J. P. A long term treatment with a venotropic drug. Results on efficacy and safety of daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Int. Angiol.*, v. 8(4), p. 67-71, 1989

GUILHOU J. J.; DEREURE O.; MARZIN L.; OUVRY P.; ZUCCARELLI F.; DEBURE C.; LANDUYT H. V.; TERVER M. N. G.; GUILLOT B.; LEVESQUE H.; MIGNOT J.; PILLION G.; FÉVRIER B.; DUBEAUX D. Efficacy of daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*, v. 48(1), p. 77-85, 1997

TSUKANOV Y. T.; TSUKANOV A. Y.; LEVDANSKIY E. G. Secondary varicose small pelvic veins and their treatment with micronized purified flavonoid fraction. *Int. J. Angiol.*, v.25, p.121-127, 2016

Eficácia no tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário:

Em um estudo prospectivo e aberto, um comprimido contendo 450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina foi utilizado no tratamento e prevenção de hemorroidas agudas em pacientes grávidas (n=50). O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase foi avaliada a resposta aos sintomas agudos após a administração de seis comprimidos por dia por quatro dias e quatro comprimidos por dia por três dias, sendo que as doses foram divididas entre o almoço e o jantar. Nas segunda e terceira fases, para acessar a ocorrência de relapsos antes e após o parto, a associação foi administrada na dose de dois comprimidos por dia, antes do parto e durante 30 dias após o parto. Quarenta e sete pacientes completaram a primeira fase do estudo, 41 a fase de manutenção antes do parto e 41 a fase de manutenção após o parto. A associação de flavonoides demonstrou diminuir os sintomas agudos da hemorroida (dor, sangramentos e inflamação retal) por um mecanismo que aumenta o tônus venoso, suprime alguns mediadores da inflamação e aumenta a drenagem linfática (tabela 2). As pacientes relataram o tratamento como bom ou muito bom (80,5%) (BUCKSHEE; TAKKAR; AGGARWAL, 1997).

Pacientes com hemorroidas de ambos os sexos (n=268, idades entre 15 a 84 anos) receberam durante quatro semanas quatro comprimidos contendo a associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg por dia. Após este período os pacientes foram avaliados em relação a dor, sensação de peso, sangramentos, prurido anal e perda de muco (tabela 3). Todos os pacientes apresentaram melhora do quadro de hemorroidas após o tratamento e poucos eventos adversos foram relatados (3% dos pacientes), mas nenhum paciente descontinuou o tratamento (MESHIKHES, 2004).

A eficácia da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg foi observada durante um estudo em pacientes com hemorroidas de ambos os sexos. Os mesmos foram aleatorizados para receber 2 comprimidos por dia de flavonoides (n=60, idade média de 46 anos) ou placebo (n=60, idade média de 48 anos) por dois meses de tratamento. Foram observados o número, duração e severidade dos episódios agudos de hemorroida. Também foram avaliados os sintomas no início do estudo (t0) e no final do estudo (t2), através de uma escala (0 = leve a 3 = severo) (figura 9). Os pacientes utilizando a associação de flavonoides demonstraram melhora significativa nos sintomas da hemorroida (figura 10) (GODEBERGE, 1994).

Referência:

BUCKSHEE K.; TAKKAR D.; AGGARWAL N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 57, p. 145-151, 1997.

MESHIKHES A. W. N. Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. *Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel.*, v. 1, p. 335-338, 2004.

GODEBERGE P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology*, v. 45 (6 pt 2), p. 574-578, 1994

Bula do Profissional da Saúde

Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de safenectomia

Durante um estudo, a intensidade da dor e hematomas pós operatórios foram comparadas em 245 mulheres (25 a 60 anos) que sofreram dissecação da veia safena. Um grupo (n=200) recebeu tratamento com a associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg, comprimido) duas vezes ao dia por 14 dias antes da cirurgia e 30 dias após a cirurgia. O outro grupo (n=45) só realizou a cirurgia. Os parâmetros avaliados foram dor e formação de hematomas após 7, 14 e 30 dias da cirurgia, sendo utilizada para avaliação uma escala numérica (quanto maior a escala, maior a intensidade do sintoma). Houve melhora de ambos os sintomas (dor e hematomas) no grupo que utilizou a associação (figuras 11 e 12). Desta forma, a associação diosmina + hesperidina pode ser utilizada para acelerar a recuperação em pacientes que sofreram cirurgia para retirada da safena (SAVELJEV et al., 2008)

A eficácia da associação 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina foi avaliada em pacientes (18 a 60 anos) que sofreram dissecação da veia safena. Os pacientes receberam dois comprimidos por dia da associação, 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a cirurgia (n=92) e o grupo controle (n=89) não recebeu tratamento (somente cirurgia). Cada um dos pacientes foi avaliado quanto a dor (escala VAS) e responderam um questionário de qualidade de vida. Houve maior resolução da dor (figura 13) e melhor qualidade de vida (diminuição do uso de analgésicos e menor quantidade de hematomas) no grupo que recebeu a associação de flavonoides (VEVERKOVA et al., 2006).

Referências:

SAVELJEV V. S.; POKROVSKY A. V.; KIRIENKO A. I.; BOGACHEV V. Y.; ZOLOTUKHIN I. A.; SAPELKIN S. V. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebolymphtology*, v.15(2), p.45-51, 2008.

VEVERKOVA L.; JEDLICKA V.; WECHSLER J.; KALAC J. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg to postoperative symptoms. *Phlebolymphtology*, v.13, p. 195-201, 2006.

Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia

Em um estudo, pacientes de ambos os sexos que iriam sofrer hemorroidectomia (técnica de Milligan-Morgan) foram aleatorizados para receber, uma semana antes da cirurgia, um comprimido contendo a associação 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina (n=43, idade média de 53,2 anos) ou placebo (n=43, idade média de 51,3 anos) por sete dias. Foram observados após a cirurgia a incidência de dor, prurido, sensação de peso, edema local e alteração na mucosa. Houve melhora da dor, da sensação de peso, do sangramento e do prurido após duas e oito semanas da operação no grupo tratado com diosmina + hesperidina (p<0,05). Além disso, os pacientes utilizando flavonoides apresentaram menor tempo de hospitalização após a cirurgia (p<0,05) e melhora da aparência da mucosa (p<0,001). A associação de flavonoides aliviou mais rapidamente os sintomas relacionados a hemorroidas após cirurgia de hemorroidectomia (A BA-BAI-KE-RE et al., 2011).

Referências:

A BA-BAI-KE-RE M.M.T.J.; HUANG H. G.; RE W. N.; FAN K.; CHU H.; AI E. H.T.; XUR M.M.T.T.E.; MU K.E.L.; WANG Y.R.; WEN H. How we can improve patient's comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. *World Journal of Gastroenterology*, v.17(11), p.1448-1456, 2011.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Experimentos toxicológicos em animais demonstram uma ampla margem de segurança, sem nenhum efeito letal ou reação tóxica, boa aceitabilidade gastrointestinal, ausência de toxicidade genética, baixa passagem pela placenta e ausência de ação no sistema reprodutivo. Estudos clínicos com a combinação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg demonstram boa tolerabilidade ao tratamento e raramente eventos adversos estão associados, sendo principalmente relacionados com o trato gastrointestinal. Os parâmetros hematológicos e laboratoriais não são afetados pelo tratamento com estes flavonoides, mesmo após um longo período de utilização da medicação (STRUCKMANN; NICOLAIDES, 1994).

Bula do Profissional da Saúde

Referência:

STRUCKMANN J. R.;NICOLAIDES A. N. Flavonoids – a review of the pharmacology and therapeutic efficacy of daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology*, v. 45(6), p. 419-428, 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:
Venotônico e vasculoprotetor.

Farmacologia:

Biovarixon 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 Biovarixon 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 Biovarixon comprimidos com significante diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades Farmacocinéticas:

Em humanos, após administração oral da substância que contém ^{14}C diosmina, 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

Biovarixon 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 Biovarixon 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 Biovarixon em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

Bula do Profissional da Saúde

PRECAUÇÕES:

Gravidez:

Não existem ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de Biovarixon em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução é preferível evitar o uso de Biovarixon durante a gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

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.

O risco para os recém-nascidos e lactantes não deve ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento com Biovarixon, 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 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), Biovarixon 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 Biovarixon. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante foi reportada até o momento com experiências pós-comercialização do produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Biovarixon 500mg deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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:

Biovarixon 500mg é apresentado sob a forma de comprimido oblongo, sem vinco, revestido, de coloração rósea, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via Oral.

Na doença venosa crônica, a posologia usual é:

Biovarixon 500mg: 2 comprimidos ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 1 mês ou de acordo com a prescrição médica.

Bula do Profissional da Saúde

Na crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

Biovarixon 500mg: 6 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias, 4 comprimidos ao dia durante três dias e após 2 comprimidos ao dia ou de acordo com a prescrição médica.

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

Biovarixon 500mg: 2 comprimidos ao dia;

Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 14 dias antes e após a cirurgia ou de acordo com a prescrição médica.

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

Biovarixon 500mg: 1 comprimido ao dia;

Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 1 semana ou de acordo com a prescrição médica.

Os comprimidos de Biovarixon 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).

Alterações no sistema nervoso

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

Alterações gastrointestinais

Comuns ($>1/100$ e $<1/10$): diarreia, dispepsia, náuseas e 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Existe uma experiência limitada com overdose de Biovarixon. 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 overdose deve consistir no tratamento de sintomas clínicos.

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

Bula do Profissional da Saúde

DIZERES LEGAIS

M.S.: X.XXXX.XXXX

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (07/06/2023)

Farm. Resp. Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO n° 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira



www.vitamedic.ind.br



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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
07/06/2023	-	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão Inicial	VP/VPS	450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 90 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 150 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 30 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 60 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 90 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 120 450MG + 50MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 150

Folha de rosto para a bula

BIOVARIXON
diosmina + hesperidina

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

900mg + 100mg

Bula do Profissional da Saúde

BIOVARIXON

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Biovarixon (diosmina + hesperidina) 900mg + 100mg: Embalagens contendo 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

diosmina 900mg
 hesperidina 100mg
 excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
 (povidona, amido, celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilocaprato de glicerila, álcool polivinílico, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, álcool etílico* e água purificada*.)

*Evaporam durante o processo.

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

Estudos clínicos:

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

A associação diosmina + hesperidina aumenta o tônus vascular, melhora a drenagem linfática e protege a microcirculação do processo inflamatório e da apoptose. Em três estudos duplo-cegos controlados por placebo, esta associação melhorou a hemodinâmica venosa de forma significativa (WILLIAMSON; PERRY, 2003).

Durante uma meta-análise foi avaliada a eficácia da associação 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina (comprimido) na cicatrização de úlceras venosas nas pernas. Foram encontrados cinco estudos prospectivos, aleatorizados, controlados, onde participaram 723 pacientes, que foram tratados entre os anos de 1996 e 2001. O tratamento convencional (compressão e curativo locais) adicionado ao uso da associação foi comparado ao tratamento convencional adicionado ao placebo em dois estudos (n=309) ou com o tratamento convencional sozinho em três estudos (n=414). Após seis meses, a taxa de cicatrização da úlcera venosa foi 32% maior nos pacientes que utilizaram a associação de flavonoides em combinação com a tratamento convencional em relação ao tratamento convencional sozinho. Além disso, no grupo utilizando flavonoides o tempo de cicatrização foi menor (16 versus 21 semanas no grupo controle, p=0,0034) (SMITH; LOK; RAMELET, 2005).

Em um estudo aleatorizado envolvendo 10 voluntários, a associação de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina demonstrou reduzir a capacitância venosa após uma hora da administração da medicação, sendo que este efeito durou por quatro horas. A técnica de oclusão venosa foi aplicada durante um estudo clínico em 30 mulheres (10 pacientes com IVC, 10 pacientes grávidas com IVC e 10 pacientes com IVC pós-trombótica) e os resultados demonstraram que dois comprimidos desta associação reduziram significativamente a capacitância venosa. Outro estudo com 40 pacientes controlado por placebo também demonstrou significativa redução na capacitância venosa, na distensibilidade e no tempo de esvaziamento venoso após dois meses de tratamento com a associação (figura 3) (STRUCKMANN; NICOLAIDES, 1994).

Bula do Profissional da Saúde

O RELIEF (Reflux assessment and quality of Life Improvement with micronized Flavonoids in chronic venous insufficiency) foi um estudo prospectivo, controlado, multicêntrico, que incluiu pacientes com ou sem refluxo venoso. Este estudo foi conduzido entre março de 1997 e dezembro de 1998 em 23 países, onde participaram 2395 pacientes de ambos os sexos (idade média de 45,7 anos) com IVC. Os pacientes receberam dois comprimidos de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina diariamente por seis meses e durante o estudo foram observados a evolução dos sintomas (edema, sensação de peso, câimbras), dor e inchaço medido pela circunferência da perna. Houve redução do edema medido pela circunferência da perna (figura 4, $p=0,0001$) nestes pacientes, além de uma diminuição do grau da IVC (tabela 1) (JANTET, 2000).

Pacientes com IVC de ambos os sexos ($n=215$, idades entre 19 a 81 anos) apresentando sintomas como peso nas pernas, parestesia e edema ao final do dia receberam dois comprimidos da associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg) durante um ano. Os sintomas como desconforto nas pernas, câimbras e edema foram avaliados a cada dois meses, através de uma escala, sendo: 0 = ausente, 1 = discreto, 2 = moderado ou persistente, 3 = frequente ou de longa duração, 4 = muito intenso e muito frequente. As figuras 5 e 6 demonstram que os pacientes obtiveram melhora dos sintomas de desconforto nas pernas e câimbras após o tratamento. Desta forma, a utilização da associação de flavonoides por um ano foi benéfica para os pacientes com IVC (GUILLOT et al., 1989).

As úlceras nas pernas são sintomas severos da IVC. Desta forma, pacientes de ambos os sexos com úlcera devido a IVC receberam dois comprimidos por dia, durante dois meses, da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg ($n=55$, idade média de 70,8 anos) ou placebo ($n=52$, idade média de 70,9 anos). Nos pacientes com úlceras menores que 10 cm, a taxa de cicatrização completa das feridas foi maior no grupo utilizando flavonoides do que no grupo placebo (figura 7). Além disso, o tempo para ocorrer a cicatrização foi menor no grupo recebendo os flavonoides ($p=0,037$ em relação ao grupo placebo) (GUILHOU et al., 1997).

Referência:

WILLIAMSON K. A. L. & PERRY C. M. Micronised purified flavonoid fraction – a review of its use in chronic venous insufficiency venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, v.63(1), p. 71-100, 2003.

SMITH P. C.; LOK C.; RAMELET A. A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, v.30, p.198-208, 2005.

STRUCKMANN J. R.;NICOLAIDES A. N. Flavonoids – a review of the pharmacology and therapeutic efficacy of daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology*, v. 45(6), p. 419-428, 1994.

JANTET G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*, v. 51(1), p. 31-37, 2000

GUILLOT B.; GUILHOU J. J.; CHAMPVALLINS M.; MALLET C.; MOCCATTI D.; POINTEL J. P. A long term treatment with a venotropic drug. Results on efficacy and safety of daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Int. Angiol.*, v. 8(4), p. 67-71, 1989

GUILHOU J. J.; DEREURE O.; MARZIN L.; OUVRY P.; ZUCCARELLI F.; DEBURE C.; LANDUYT H. V.; TERVER M. N. G.; GUILLOT B.; LEVESQUE H.; MIGNOT J.; PILLION G.; FÉVRIER B.; DUBEAUX D. Efficacy of daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*, v. 48(1), p. 77-85, 1997

Eficácia no tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário e Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia:

Em um estudo prospectivo e aberto, um comprimido contendo 450 mg de diosmina e 50 mg de hesperidina foi utilizado no tratamento e prevenção de hemorroidas agudas em pacientes grávidas ($n=50$). O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase foi avaliada a resposta aos sintomas agudos após a administração de seis comprimidos por dia por quatro dias e quatro comprimidos por dia por três dias, sendo que as doses foram divididas entre o almoço e o jantar. Nas segunda e terceira fases, para acessar a ocorrência de relapsos antes e após o parto, a associação foi administrada na dose de dois comprimidos por dia, antes do parto e durante 30 dias após o parto. Quarenta e sete pacientes completaram a primeira fase do estudo, 41 a fase de manutenção antes do parto e 41 a fase de manutenção após o parto. A associação de

Bula do Profissional da Saúde

flavonoides demonstrou diminuir os sintomas agudos da hemorroida (dor, sangramentos e inflamação retal) por um mecanismo que aumenta o tônus venoso, suprime alguns mediadores da inflamação e aumenta a drenagem linfática (tabela 2). As pacientes relataram o tratamento como bom ou muito bom (80,5%) (BUCKSHEE; TAKKAR; AGGARWAL, 1997).

Pacientes com hemorroidas de ambos os sexos (n=268, idades entre 15 a 84 anos) receberam durante quatro semanas quatro comprimidos contendo a associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg por dia. Após este período os pacientes foram avaliados em relação a dor, sensação de peso, sangramentos, prurido anal e perda de muco (tabela 3). Todos os pacientes apresentaram melhora do quadro de hemorroidas após o tratamento e poucos eventos adversos foram relatados (3% dos pacientes), mas nenhum paciente descontinuou o tratamento (MESHKES, 2004).

A eficácia da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg foi observada durante um estudo em pacientes com hemorroidas de ambos os sexos. Os mesmos foram aleatorizados para receber 2 comprimidos por dia de flavonoides (n=60, idade média de 46 anos) ou placebo (n=60, idade média de 48 anos) por dois meses de tratamento. Foram observados o número, duração e severidade dos episódios agudos de hemorroida. Também foram avaliados os sintomas no início do estudo (t0) e no final do estudo (t2), através de uma escala (0 = leve a 3 = severo) (figura 9). Os pacientes utilizando a associação de flavonoides demonstraram melhora significativa nos sintomas da hemorroida (figura 10) (GODEBERGE, 1994).

Referência:

BUCKSHEE K.; TAKKAR D.; AGGARWAL N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 57, p. 145-151, 1997.

MESHKES A. W. N. Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. *Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel.*, v. 1, p. 335-338, 2004.

GODEBERGE P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology*, v. 45 (6 pt 2), p. 574-578, 1994

Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de safenectomia:

Durante um estudo, a intensidade da dor e hematomas pós operatórios foram comparadas em 245 mulheres (25 a 60 anos) que sofreram dissecação da veia safena. Um grupo (n=200) recebeu tratamento com a associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg, comprimido) duas vezes ao dia por 14 dias antes da cirurgia e 30 dias após a cirurgia. O outro grupo (n=45) só realizou a cirurgia. Os parâmetros avaliados foram dor e formação de hematomas após 7, 14 e 30 dias da cirurgia, sendo utilizada para avaliação uma escala numérica (quanto maior a escala, maior a intensidade do sintoma). Houve melhora de ambos os sintomas (dor e hematomas) no grupo que utilizou a associação (figuras 11 e 12). Desta forma, a associação diosmina + hesperidina pode ser utilizada para acelerar a recuperação em pacientes que sofreram cirurgia para retirada da safena (SAVELJEV et al., 2008)

A eficácia da associação diosmina e hesperidina foi avaliada em pacientes (18 a 60 anos) que sofreram safenectomia. Os pacientes receberam uma dose diária de dois comprimidos contendo 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a cirurgia (n=92) e o grupo controle (n=89) não recebeu tratamento (somente cirurgia). Cada um dos pacientes foi avaliado quanto a dor (escala VAS) e responderam um questionário de qualidade de vida. Houve maior resolução da dor (figura 15) e melhor qualidade de vida (diminuição do uso de analgésicos e menor quantidade de hematomas) no grupo que recebeu a associação diosmina + hesperidina (VEVERKOVA et al., 2006).

Referências:

SAVELJEV V. S.; POKROVSKY A. V.; KIRIENKO A. I.; BOGACHEV V. Y.; ZOLOTUKHIN I. A.; SAPELKIN S. V. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology*, v.15(2), p.45-51, 2008.

VEVERKOVA L.; JEDLICKA V.; WECHSLER J.; KALAC J. 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*, v.13, p. 195-201, 2006.

Bula do Profissional da Saúde

Eficácia no alívio da dor pélvica crônica associada à síndrome da 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 a diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg apresentaram melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com Diosmina + Hesperidina quando comparadas com pacientes tratadas com placebo (vitaminas) (Burak F. et al).

Em um estudo foi avaliado o benefício do uso da associação da Diosmina e Hesperidina em mulheres que sofrem de dor pélvica crônica associada a varizes pélvicas (PVV) e possíveis varizes gonadais (GVV). Foram incluídas no estudo mulheres apresentando dor pélvica há pelo menos 6 meses. As participantes foram divididas em 2 grupos dependendo dos achados da investigação: (i) aquelas com dilatação isolada do plexo venoso pélvico sem qualquer deterioração das veias vulvar ou ovarianas (grupo PVV); e (ii) as demais com lesão de veia pélvica mais extensa, combinando PVV e GVV (grupo PVV + GVV).

Nas semanas 2 a 4 de tratamento, a redução da dor pélvica foi observada em ambos os grupos. Embora uma diminuição contínua da dor tenha sido relatada pelas pacientes com varizes pélvicas até a semana 8 de tratamento, não houve redução adicional da dor no grupo com varizes pélvicas + varizes gonadais associadas. Ao longo das 14 semanas após o tratamento, a intensidade da dor pélvica foi aumentada de volta ao nível de pré-tratamento no grupo com varizes pélvicas + varizes gonadais associadas, mas foi eliminada no grupo com varizes pélvicas isoladas. No último grupo, o diâmetro das varizes pélvicas não mudou significativamente em longo prazo (até 60 meses), conforme ilustrado pela ultrassonografia transvaginal, e a congestão venosa pélvica diminuiu conforme mostrado pela tomografia computadorizada por emissão, refletindo uma estabilização do curso da doença. (GAVRILOV; KARALKIN; MOSKALENKO, 2015).

Um outro estudo avaliou a eficácia da fração flavonóide purificada micronizada (MPFF) em uma dose padrão (1000 mg 1x/dia) ou dupla (1000 mg 2x/dia) no alívio da dor venosa pélvica em Distúrbios Venosos Pélvicos.

O estudo concluiu que a terapia medicamentosa venoativa com a associação de Diosmina e Hesperidina é uma opção eficaz e segura para o alívio da dor venosa pélvica em pacientes do sexo feminino com Distúrbios Venosos Pélvicos. (GAVRILOV et al., 2021).

Referências:

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.

GAVRILOV S.G., KARALKIN A.V., MOSKALENKO E.P. Micronized Purified Flavonoid Fraction in the treatment of pelvic pain associated with pelvic varicose veins. *Phlebology* 2015; 22(2): 76-81.

GAVRILOV S.G., KARALKIN A.V., MOSKALENKO Y.P., GRISHENKOVA A.S. Efficacy of two micronized purified flavonoid fraction dosing regimens in the pelvic venous pain relief. *International Angiology* 2021; 40(3):180-6.

Dados de Segurança:

A segurança da associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg foi demonstrada em estudos em animais, onde a LD50 foi maior que 3 g/kg, sendo de 180 vezes a dose terapêutica. Além disso foi verificado que esta associação não possui ação mutagênica ou na função reprodutiva. A passagem de flavonoides pela placenta é mínima e pouca quantidade é excretada no leite materno. Estudos clínicos demonstraram que menos de 10% dos pacientes tratados apresentam eventos adversos, sendo que os mesmos são essencialmente gastrointestinais. Desta forma, a associação diosmina + hesperidina possui um bom perfil de segurança. Além disso, a combinação de flavonoides não tem ação fotossensibilizante, não interfere na farmacocinética de outros fármacos e não precisa ser ajustada em pacientes idosos (MEYER, 1994).

Referência:

MEYER O. C. Safety and security of daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology*, v. 45 (6 Pt 2), p. 579-584, 1994.

Bula do Profissional da Saúde

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Venotônico e vasculoprotetor.

Farmacologia:

A associação de diosmina + hisperidina 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 diosmina + hisperidina 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 diosmina + hisperidina comprimidos com significativa diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades Farmacocinéticas:

Em humanos, após administração oral da substância que contém ^{14}C diosmina, 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

Biovarixon 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 Biovarixon para o tratamento sintomático de hemorroida 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 Biovarixon em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

PRECAUÇÕES:

Gravidez:

Não existem ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de Biovarixon em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução é preferível evitar o uso de Biovarixon durante a gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

Bula do Profissional da Saúde

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.

O risco para os recém-nascidos e lactantes não deve ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento com Biovarixon 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 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), Biovarixon 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 Biovarixon. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante foi reportada até o momento com experiências pós-comercialização do produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Biovarixon 900mg+100mg deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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:

Biovarixon 900mg+100mg é apresentado sob a forma de comprimido oblongo, com vinco, revestido, de coloração rósea, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via Oral.

Na doença venosa crônica, a posologia usual é:

Biovarixon 900mg+100mg: 1 comprimido ao dia.

O comprimido deve ser administrado preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Na crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

Biovarixon 900mg+100mg: 3 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias, 2 comprimidos ao dia durante três dias e após, 1 comprimido ao dia ou de acordo com a prescrição médica.

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

Biovarixon 900mg+100mg: 1 comprimido ao dia;

O comprimido deve ser administrado por pelo menos 14 dias antes e até 30 dias após a cirurgia ou de acordo com a prescrição médica.

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

Biovarixon 900mg+100mg: 1 comprimido ao dia;

O comprimido deve ser administrado por pelo menos 1 semana ou de acordo com a prescrição médica.

Bula do Profissional da Saúde

Os comprimidos de Biovarixon 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.

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é:

Biovarixon 900mg+100mg: 1 comprimido ao dia;

O comprimido deve ser administrado 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).

Alterações no sistema nervoso

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

Alterações gastrointestinais

Comuns (>1/100 e <1/10): diarreia, dispepsia, náuseas e 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Existe uma experiência limitada com overdose de Biovarixon. 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 overdose deve consistir no tratamento de sintomas clínicos.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0392.0203

Farm. Resp. Dra. Angelina Fernandes

CRF-GO n° 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira



www.vitamedic.ind.br



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/06/2022.

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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
23/06/2022	-	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão Inicial	VP/VPS	900MG + 100MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 900MG + 100MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 900MG + 100MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90