



*Pinus pinaster* (Pycnogenol®)

**Nomeclatura botânica oficial:** *Pinus pinaster* Aiton

**Nomeclatura popular:** Pycnogenol e pinho marítimo

**Gênero:** *Pinus*

**Subespécie:** Atlântica del Villar

**Família:** *Pinaceae*

**Parte utilizada:** cascas

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos – Embalagem com 30 comprimidos.

## VIA ORAL

## USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS.

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

extrato seco de *Pinus pinaster*..... 50 mg\*;

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

(amido de milho, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio e amidoglicolato de sódio)

\* correspondente a 35 mg de procianidinas (marcador) por comprimido.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## INDICAÇÕES

Flebon® é um medicamento indicado no tratamento da fragilidade vascular e do edema dos membros inferiores, na prevenção das complicações causadas pela insuficiência venosa e na prevenção da síndrome do viajante (a imobilidade a que se vê forçado o passageiro e que o predispõe à trombose).

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo<sup>1</sup> avaliou o uso extrato seco de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) na profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) e superficial (TVS) em indivíduos com risco moderado a alto durante voos prolongados. Cento e noventa e oito pessoas completaram o estudo. Todos os pacientes realizaram ultrassonografia noventa

minutos antes do voo e duas horas após o desembarque. Os pacientes do grupo tratamento receberam duas cápsulas de Pycnogenol<sup>®</sup> de 100 mg entre duas a três horas antes do vôo, duas cápsulas após seis horas e uma cápsula no dia seguinte. O grupo controle recebeu placebo nos mesmos intervalos. A duração média dos voos foi de oito horas e quinze minutos. No grupo controle houve cinco eventos trombóticos (uma TVP e quatro TVS), enquanto no grupo tratamento não ocorreu trombose, apenas um paciente apresentou flebite superficial. A análise da população ITT (*intention to treat*) detectou treze falhas no grupo controle (oito perdas de acompanhamento e cinco eventos trombóticos) em 105 pessoas (12,4%) versus cinco falhas (4,7%, todas por perda de acompanhamento, sem eventos trombóticos) no grupo tratamento ( $p < 0.025$ ). Nenhum efeito adverso foi observado. Esse estudo indica que o tratamento com Pycnogenol<sup>®</sup> foi efetivo na redução do número de eventos trombóticos (TVP e TVS) em pessoas com risco moderado a alto, durante voos prolongados.

Um estudo<sup>2</sup> clínico prospectivo, controlado com 21 pacientes avaliou a eficácia do Pycnogenol<sup>®</sup> oral em pacientes com insuficiência venosa crônica severa, microangiopatia, hipertensão venosa severa e história de úlcera venosa. Os critérios de inclusão foram refluxo venoso em veia poplítea foi demonstrado por duplex colorido e aumento da pressão venosa. Pacientes com outras doenças cardiovasculares, diabéticos, distúrbios articulares ou ósseas, ou qualquer outra doença sistêmica necessitando tratamento medicamentoso, pacientes com trombose recente ou com história de trombose nos últimos 24 meses foram excluídos. Os pacientes receberam Pycnogenol<sup>®</sup> 50 mg três vezes ao dia (150 mg/dia) por oito semanas. Nenhum tratamento foi utilizado nos 18 pacientes do grupo controle. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação médica do edema, dopplerfluxometria, fluxo cutâneo na posição supina e pletismografia na inclusão, em duas, quatro e oito semanas de tratamento. Em quatro semanas houve uma redução significativa ( $p < 0.05$ ) do fluxo cutâneo, indicando melhora da microangiopatia, decréscimo da filtração capilar, melhora dos sintomas e redução do edema nos pacientes em uso do Pycnogenol<sup>®</sup>. O medicamento mostrou boa tolerabilidade e nenhum evento adverso foi observado. Este estudo confirma a eficácia rápida do Pycnogenol<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência venosa crônica e microangiopatia venosa. O tratamento também pode ser útil na prevenção de ulcerações.

Um estudo<sup>3</sup> selecionou 53 indivíduos com hipertensão arterial essencial controlada, realizando dieta e restrição de sal por pelo menos seis meses e apresentando edema após tratamento com antagonistas de canal de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina. Os indivíduos foram divididos em grupos de tratamento comparáveis na idade, sexo e outras variáveis. O tratamento com anti-hipertensivos foi mantido durante o estudo sem alterações na dose ou fármaco por pelo menos quatro meses e sem associação com nenhum outro tipo de tratamento. O período de uso de Pycnogenol<sup>®</sup> foi de seis semanas na dose de 50 mg três vezes ao dia versus dose equivalente de placebo. Ocorreu uma redução significativa ( $p < 0.05$ ) na permeabilidade capilar nos pacientes em uso de Pycnogenol<sup>®</sup> controlando o edema.

<sup>1</sup> Belcaro G. *et al.* Prevention of Venous Thrombosis and Thrombophlebitis in Long-Haul Flights with Pycnogenol<sup>®</sup>. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*.10 (4): 373-377, 2004.

<sup>2</sup> Cesarone, M R *et al.* Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with Pycnogenol<sup>®</sup>: a prospective, controlled study. *Angiology* 57(5): 569-576, 2006.

<sup>3</sup> Belcaro, G et al. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with pycnogenol.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Flebon<sup>®</sup> é composto por extrato vegetal de cascas de *Pinus pinaster* (pinho marítimo). Contém aproximadamente quarenta constituintes, dentre os quais estão as procianidinas e suas moléculas precursoras: catequinas, epicatequina e taxifolina, que são flavonóides. O extrato contém ainda ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido protocatéico, ácido vanílico, ácido caféico, ácido ferrúlico, ácido *p*-hidroxibenzóico e ácido *p*-cumárico).

O maior constituinte ativo são as procianidinas. Observações clínicas e estudos *in vitro* comprovaram que essas substâncias possuem alto poder antioxidante. O resultado desta propriedade é a proteção do organismo contra os radicais livres. Flebon<sup>®</sup> neutraliza a ação dos radicais livres do óxido nítrico (NO) e apresenta ação antioxidante contra a placa ateromatosa, através da supressão da oxidação do LDL nos vasos. Aumenta a resistência vascular selando a parede dos vasos danificados. Aumenta a resistência capilar facilitando a microcirculação. Reduz a permeabilidade vascular prevenindo o edema da insuficiência crônica. Reduz a agregação plaquetária prevenindo a formação de trombose.

### *Farmacocinética*

A administração oral do Pycnogenol<sup>®</sup> leva a rápida absorção de ácidos fenólicos e taxifolina e absorção mais lenta de procianidinas, conseqüentemente, os constituintes ativos estão disponíveis por um longo período de tempo. O pico de excreção urinária de valerotonas (metabólitos detectados após ingestão de frações de procianidinas) ocorre entre 8 e 12 horas, e a excreção total é encontrada após 28-34 horas.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Não há cuidados especiais quando administrado corretamente.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

#### **Idosos**

Não há, até o momento, contraindicações para o uso em idosos.

#### **Crianças**

Não há dados científicos sobre o uso do extrato de *Pinus pinaster* no tratamento da insuficiência vascular em crianças. Este medicamento não é indicado para uso pediátrico.

### **Gravidez e lactação**

O extrato de *Pinus pinaster* está classificado na categoria de risco B.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados com mulheres grávidas.

Não há evidência científica de segurança no uso do extrato de *Pinus pinaster* na lactação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Dados pré-clínicos de segurança**

#### **Toxicidade aguda**

Na administração via oral, a DL<sub>50</sub> é 1g/kg em ratos e 4,8g/kg em cães, num período de 24h. As referidas doses são 600 vezes maiores das que a dose diária recomendada para o ser humano.

#### **Toxicidade crônica**

A administração oral em ratos, em doses de 2,5-7,5 mg/kg durante três meses, e em cães, em doses de 60-500 mg/kg durante seis meses, não mostraram efeitos tóxicos. Doses de 5-50 mg/kg em porquinhos da Índia também mostraram-se seguras.

#### **Mutagenicidade**

Não foi observado qualquer evento de mutagênese em experiências com bactérias, tampouco sinal de mutação e de alteração de cromossomos em filhotes de camundongos ou em estudos de mutação *in vivo* (teste em micronúcleo de roedores).

#### **Reprodutibilidade**

O extrato de *Pinus pinaster* não interferiu na fertilidade ou na capacidade geral de reprodução dos camundongos, dos ratos e dos coelhos. Doses diárias dez vezes superiores à prescrita não revelaram efeito embriotóxico e teratogênico.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há evidência científica de eventos adversos e alteração de eficácia terapêutica em caso de ingestão simultânea de Flebon<sup>®</sup> com outros medicamentos.

### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de conservação**

Flebon<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original, protegido da luz e da umidade.

#### **Prazo de validade**

24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

Flebon AR061011 – profissional de saúde

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

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

#### **Características físicas**

Comprimidos circulares de cor amarronzada e pontos claros.

#### **Características organolépticas**

Comprimido com odor e gosto característicos.

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

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

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Modo de usar**

Flebon<sup>®</sup> deve ser ingerido com o auxílio de uma pequena quantidade de água, durante ou após as refeições.

#### **Posologia**

- Problemas circulatórios venosos, fragilidade dos vasos e inchaço (edema): tomar um comprimido de 50 mg três vezes ao dia, via oral, por 30 dias, podendo ser usado por até 60 dias.
- Síndrome do viajante: tomar quatro comprimidos três horas antes de embarcar, quatro comprimidos seis horas depois da primeira tomada do medicamento e dois comprimidos no dia seguinte.

Se necessário, a dose pode ser ajustada de acordo com a avaliação médica dos sintomas clínicos.

Dose máxima diária é de oito comprimidos (400 mg/dia).

### **REAÇÕES ADVERSAS**

Até o momento só foi relatada a seguinte reação adversa:

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): desconforto gastrointestinal leve e transitório, podendo ser evitado administrando Flebon<sup>®</sup> após as refeições.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível no [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **SUPERDOSE**

Não foram relatados sintomas de superdose até o momento. Numa ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se a remoção da massa de Flebon<sup>®</sup> do estômago.

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

**Venda sob prescrição médica.**

MS: 1.0390.0181

Farm. Resp.:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ N° 4499

Registrado por:

**FARMOQUÍMICA S/A**

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

**FARMOQUÍMICA S/A**

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003 -10

**INDÚSTRIA BRASILEIRA**

