FLEBON®

Farmoquímica S/A

Comprimidos

50 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

FLEBON®

Pinus pinaster Aiton (Pycnogenol®)

Extrato seco – 50 mg

Nomenclatura botânica oficial: *Pinus pinaster* Aiton

Nomenclatura popular: Pycnogenol e pinho marítimo

Gênero: *Pinus*

Subespécie: Atlântica del Villar

Família: *Pinaceae*

Parte utilizada: cascas

APRESENTAÇÕES

Comprimidos – embalagem contendo blíster com 12, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1-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).

Flebon® é indicado também no tratamento da doença hemorroidária.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo[1] avaliou o uso extrato seco de *Pinus pinaster* Aiton (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® 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® foi efetivo na redução do número de eventos trombóticos (TVP e TVS) em pessoas com risco moderado a alto, durante voos prolongados.

Um estudo[2] clínico prospectivo, controlado com 21 pacientes avaliou a eficácia do Pycnogenol® 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, desordens 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® 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®. O medicamento mostrou boa tolerabilidade e nenhum evento adverso foi observado. Este estudo confirma a eficácia rápida do Pycnogenol® em pacientes com insuficiência venosa crônica e microangiopatia venosa. O tratamento também pode ser útil na prevenção de ulcerações.

Um estudo[3] 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® 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® controlando o edema.

Três estudos de uso a longo prazo mostraram eficácia e segurança. Um estudo[4] teve como objetivo comparar produtos utilizados para controlar os sintomas da IVC. Os pontos finais do estudo foram microcirculação, efeitos sobre alterações de volume e sintomas (escala analógica). Pycnogenol, venoruton, troxerutina, complexo diosminesperidina, Antistax, Mirtoselect (mirtilo), escin e a combinação VenorutonPycnogenol (VE-PY) foram comparados com compressões. Não foram observados problemas de segurança ou tolerabilidade durante o período de 12 meses. Na inclusão, as medidas nos grupos foram comparáveis: 1.051 pacientes completaram o registro. Melhores desempenhos: Venoruton, Pycnogenol e a combinação VE-PY produziram os melhores efeitos no fluxo cutâneo. O escore de edema diminuiu mais efetivamente com a combinação e com o Pycnogenol. A melhor melhora nos escores dos sintomas foi obtida com o pycnogenol e a compressão. Observou-se uma diminuição maior no estresse oxidativo com o pycnogenol, Venoruton e a combinação VE-PY. As parestesias foram menos intensas com Pycnogenol e com Antistax. Considerando a necessidade de intervenções, os melhores desempenhos foram Pycnogenol, VE-PY e compressão.

Em um outro estudo[5] Errichi e colaboradores avaliaram o uso do extrato de Pinus pinaster na prevenção da síndrome pós-trombótica em um período de 12 meses. Foram incluídos 156 pacientes, no presente estudo que, comparou a eficácia de três braços: meias de compressão, pycnogenol e a combinação deles. Foi avaliada a melhora do edema através de um sistema de pontuação, da circunferência do tornozelo e do volume do membro em relação ao membro contralateral saudável. O resultado do estudo mostrou que, dois novos incidentes de trombose venosa profunda (TVP) ocorreram no grupo de 55 pacientes que usavam meias de compressão entre o terceiro e o sexto mês, enquanto nenhum caso de TVP ocorreu nos outros dois grupos que tomaram pycnogenol. O pycnogenol foi significativamente mais eficaz a partir dos seis meses do que as meias de compressão para aliviar os sintomas de edema ($P < 0,05$). Os sintomas foram efetivamente mais reduzidos com a combinação de pycnogenol e meias de compressão do que com o regime individual isolado ($P < 0,05$). O volume dos membros e a circunferência do tornozelo também foram mais reduzidos com pycnogenol e meias do que com meias de compressão isoladas após seis meses. A pressão venosa ambulatorial diminuiu progressivamente nos três grupos após doze meses de tratamento em comparação com o valor basal. Meias de compressão e pycnogenol foram de eficácia comparável, não tendo havido diferenças significativas da pressão venosa ambulatorial entre os grupos após doze meses de tratamento. A fluxometria com Doppler a laser no dorso dos pés mostrou uma microcirculação melhorada. Não obstante, a tolerabilidade foi superior no grupo que fez uso do extrato pycnogenol, tendo em vista que no grupo das meias de compressão ocorreram 18 desistências devido a não aderência pelo calor.

Outro estudo[6] que demonstrou a eficácia e segurança do uso a longo prazo, foi um estudo retrospectivo de registro que avaliou diferentes manejos no desenvolvimento da síndrome pós-trombótica (SPT) e trombose venosa profunda recorrente (r-TVP). Os efeitos da aspirina (100 mg / dia), somados ao " standart management" (SM) (IUA consensus), foram observados em pacientes após uma TVP proximal. O estudo começou após o período anticoagulante. Grupos comparáveis usaram o agente antitrombótico leve, pycnogenol® (200 mg / dia), ticlopidina (250 mg / dia) ou sulodexido (500 UlS / dia).". o resulto mostrou que não houve problema de tolerabilidade em indivíduos que usaram o Pycnogenol® (137 pacientes); eles tiveram uma incidência muito menor de r-TVP (5,8%) e "SPT" (6,5%) vs. "SM "e aspirina ($P < 0,05$). A síndrome

combinada r-TVP + SPT foi observada em 14,9% dos indivíduos em uso de SM e em 12,9% dos indivíduos em uso de aspirina (P <0,05 vs. SM), em 3,6% dos indivíduos tratados com Pycnogenol® (<0,05% vs. aspirina) e todos os outros gerentes. A incidência foi de 10,74% com ticlopidina e 6,7% com sulodexido (ambos significativamente inferiores ao SM). Concluindo o Pycnogenol® é o mais eficaz e seguro para r-TVP e particularmente SPT. Sua gama completa de atividades antitrombóticas está agora em avaliação.

Em um outro estudo[7], Belcaro e colaboradores investigaram a eficácia do Pycnogenol® oral e tópico para o tratamento de crises de hemorroidas agudas em um estudo controlado e randomizado com 84 indivíduos comparados em 4 braços – Grupo A: 100 mg /3 vezes por dia / 4 dias + 50 mg/ 3 vezes por dia / 3 dias; Grupo B: placebos idênticos; Grupo C: 0,5% Pycnogenol tópico + tratamento oral do grupo A; Grupo D: 0,5% Pycnogenol tópico + placebos idênticos. Em menos de 48 horas do início de um ataque agudo, os pacientes foram avaliados através de escore de pontuação quanto aos sinais e sintomas, com avaliação repetida após sete dias de tratamento e novamente sete dias após sua interrupção. A diminuição nos escores foi significativamente mais pronunciada nos grupos tratados com o extrato do *Pinus pinaster* do que no grupo controle que recebeu placebo (p <0,05), evidenciando a eficácia do Pycnogenol® no alívio de sinais e sintomas de hemorroidas externas agudas, visto também nos parâmetros de qualidade de vida. O sintoma mais proeminente, sangramento hemorroidário, esteve completamente ausente em todos os doentes tratados durante 7 dias, assim como nos 14 dias de seguimento. Em contraste, sangramento ainda foi observado no grupo controle durante as duas semanas de acompanhamento. Esse estudo evidenciou que o extrato do *Pinus pinaster*, tanto na forma oral como tópica, seria eficaz no tratamento desta condição. De acordo com os autores, o Pycnogenol® por ter ação sob a função endotelial e possuir propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas e venotrópicas, poderia ser benéfico em pacientes com hemorroidas tanto para tratamento agudo quanto para crônico, podendo prevenir novos ataques.

Em um estudo[8] posterior do mesmo grupo de pesquisa, o objetivo foi avaliar um possível controle dos sinais/sintomas e a prevenção de complicações da doença hemorroidária nos meses subsequentes ao parto em mulheres saudáveis com hemorroidas. A dosagem de Pycnogenol® foi de 150 mg/dia por 6 meses. Considerando mulheres portadoras de hemorroidas de 4º grau, houve redução dos principais sintomas após 6 meses em todas; entretanto, o grupo que utilizou Pycnogenol® apresentou melhora mais acentuada: 7/10 pacientes (70%) no grupo Pycnogenol® estavam sem sintomas em 6 meses em comparação com 4/11 indivíduos (36%) no grupo controle. De maneira semelhante, nas pacientes com hemorroidas de 3º grau, houve redução dos sintomas em ambos os grupos em 6 meses; mas com Pycnogenol®, a redução nos escores de sintomas foi significativamente maior: 18/24 mulheres (75%) estavam livres de sintomas em comparação com 14/25 (56%) do grupo controle. Dentre as análises do estudo, o resultado positivo foi observado tanto pela redução do tamanho e do número de hemorroidais dilatadas e varicosas presentes. Edema perianal e inchaço, bem como secreção, também foram significativamente reduzidos pela suplementação de Pycnogenol® por 6 meses. Nenhum evento adverso ou problemas de tolerabilidade foram observados com a suplementação de Pycnogenol®.

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

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

[3] Belcaro, G et al. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with pycnogenol. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2006; 12(4):440-444.

[4] Belcaro G. e colaboradores; "Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings." Int J Angiol 26(3): 170-178, 2017.

[5] Errichi B. M. et al. .Prevention of post thrombotic syndrome with Pycnogenol® in a twelve month study. Panminerva medica, 53(3 Suppl 1), 21-27, 2011.

[6] Belcaro G. e colaboradres. "Prevention of recurrent venous thrombosis and post-thrombotic syndrome." Minerva Cardioangiol 66(3): 238-245, 2018.

[7] Belcaro G, et al. Pycnogenol® treatment of acute hemorrhoidal episodes. Phytother Res. 2010 Mar;24(3):438-448.

[8] Belcaro G, et al. Pycnogenol® in postpartum symptomatic hemorrhoids. Minerva Ginecol. 2014 Feb;66(1):77-84.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Flebon® é composto por extrato vegetal de cascas de *Pinus pinaster* Aiton (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® 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® leva a rápida absorção de ácidos fenólicos e taxifolina e absorção mais lenta de procianidinas, consequentemente, os constituintes ativos estão disponíveis por um longo período de tempo. O pico de excreção urinária de valeroctonas (metabólitos detectados após ingestão de frações de procianidinas) ocorre entre 8 e 12 horas, e a excreção total é encontrada após 28-34 horas.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5-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* Aiton no tratamento da insuficiência vascular em crianças. Este medicamento não é indicado para uso pediátrico.

Gravidez e lactação

O extrato de *Pinus pinaster* Aiton 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* Aiton na lactação.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxidade aguda

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

Toxidade 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 se mostraram 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* Aiton 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.

Atenção: este medicamento contém Pinoli (Pinus spp.)

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 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.

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, biconvexos, de cor amarronzada e pintas claras. Livre de partículas estranhas.

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.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Flebon® 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. O tempo de tratamento deve ser definido pelo médico.
- 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.
- Doença hemorroidária: tomar 2 comprimidos de 50 mg, três vezes ao dia, via oral, durante 4 dias. Seguidos de 1 comprimido de 50mg três vezes ao dia por 3 dias.

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).

9-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® após as refeições.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10-SUPERDOSE

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0390.0181
Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos
CRF-RJ Nº 4499

Registrado por:
FARMOQUÍMICA S/A
Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, Barra de Tijuca – Rio de Janeiro / RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58

Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300, Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003 -10





Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/10/2025.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/05/2018	0424743/18-4	10460 – Medicamento Fitoterápico - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Apresentação; - Composição; - Dizeres legais.	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 6 50 MG COM CT BL AL PVC X 12
30/11/2018	1132047/18-8	1769 - Medicamento Fitoterápico - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão de apresentação registrada.	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60
12/07/2019	0612051/19-2	1769 - Medicamento Fitoterápico - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de frase obrigatória. Atualização dos dizeres legais.	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60
26/11/2020	4172705/20-3	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: não houve alteração na bula do paciente. VPS: Reações Adversas - Nota Técnica 60/2020	VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60

19/01/2021	0245190/21-5	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/04/2020	1128977/20-5	10627 – MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Alteração de posologia	30/11/2020	6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60
05/09/2023	0946019/23-1	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/05/2022	4225055/22-2	MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	10/10/2022	VP: - Para que este medicamento é indicado?; - Como devo usar este medicamento?; VPS: - Indicação; - Resultados e Eficácia; - Posologia.	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60
16/05/2024	0656082/24-1	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/05/2024	-	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	Item 4 (inclusão de frase de alerta conforme RDC 770/2022) e Dizeres legais (adequação à RDC 768/2022)	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60
15/10/2025	-	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	15/10/2025	-	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	Item 4 (inclusão de frase de alerta conforme RDC 770/2022) e Dizeres legais (adequação à RDC 768/2022)	VP e VPS	50 MG COM CT BL AL PVC X 12 50 MG COM CT BL AL PVC X 30 50 MG COM CT BL AL PVC X 60

FLEBON® ONE

Farmoquímica S/A

Comprimidos

150 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

FLEBON® One

Pinus pinaster Aiton (Pycnogenol®)

Extrato seco – 150 mg

Nomenclatura botânica oficial: *Pinus pinaster* Aiton

Nomenclatura popular: Pycnogenol e pinho marítimo

Gênero: *Pinus*

Subespécie: Atlântica del Villar

Família: *Pinaceae*

Parte utilizada: cascas

APRESENTAÇÕES

150 mg

Comprimidos – embalagem contendo blíster com 4 ou 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

extrato seco de *Pinus pinaster* Aiton ..... 150 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 135 mg - 165 mg de extrato seco de Pinus pinaster Aiton - Pycnogenol (Pinho marítimo), casca, equivalente a 105 mg de Procianidinas. Solvente de extração: Água e etanol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1-INDICAÇÕES

Flebon® One é um medicamento indicado no tratamento da fragilidade vascular, do edema dos membros inferiores e na prevenção das complicações causadas pela insuficiência venosa.

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo[1] clínico prospectivo, controlado com 21 pacientes avaliou a eficácia do Pycnogenol® 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, desordens 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® 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®. O medicamento mostrou boa tolerabilidade e nenhum evento adverso foi observado. Este estudo confirma a eficácia rápida do Pycnogenol® em pacientes com insuficiência venosa crônica e microangiopatia venosa. O tratamento também pode ser útil na prevenção de ulcerações.

Um estudo[2] 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® 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® controlando o edema.

Três estudos de uso a longo prazo mostraram eficácia e segurança.

Um estudo[3] teve como objetivo comparar produtos utilizados para controlar os sintomas da IVC. Os pontos finais do estudo foram microcirculação, efeitos sobre alterações de volume e sintomas (escala analógica). Pycnogenol, venoruton, troxerutina, complexo diosminesperidina, Antistax, Mirtoselect (mirtilo), escin e a combinação VenorutonPycnogenol (VE-PY) foram comparados com compressões. Não foram observados problemas de segurança ou tolerabilidade durante o período de 12 meses. Na inclusão, as medidas nos grupos foram comparáveis: 1.051 pacientes completaram o registro. Melhores desempenhos: Venoruton, Pycnogenol e a combinação VE-PY produziram os melhores efeitos no fluxo cutâneo. O escore de edema diminuiu mais efetivamente com a combinação e com o Pycnogenol. A melhor melhora nos escores dos sintomas foi obtida com o pycnogenol e a compressão. Observou-se uma diminuição maior no estresse oxidativo com o pycnogenol, Venoruton e a combinação VE-PY. As parestesias foram menos intensas com Pycnogenol e com Antistax. Considerando a necessidade de intervenções, os melhores desempenhos foram Pycnogenol, VE-PY e compressão.

Em um outro estudo[4] Errichi e colaboradores avaliaram o uso do extrato de Pinus pinaster na prevenção da síndrome pós-trombótica em um período de 12 meses. Foram incluídos 156 pacientes, no presente estudo que, comparou a eficácia de três braços: meias de compressão, pycnogenol e a combinação deles. Foi avaliada a melhora do edema através de um sistema de pontuação, da circunferência do tornozelo e do volume do membro em relação ao membro contralateral saudável. O resultado do estudo mostrou que, dois novos incidentes de

trombose venosa profunda (TVP) ocorreram no grupo de 55 pacientes que usavam meias de compressão entre o terceiro e o sexto mês, enquanto nenhum caso de TVP ocorreu nos outros dois grupos que tomaram pycnogenol. O pycnogenol foi significativamente mais eficaz a partir dos seis meses do que as meias de compressão para aliviar os sintomas de edema (P <0,05). Os sintomas foram efetivamente mais reduzidos com a combinação de pycnogenol e meias de compressão do que com o regime individual isolado (P <0,05). O volume dos membros e a circunferência do tornozelo também foram mais reduzidos com pycnogenol e meias do que com meias de compressão isoladas após seis meses. A pressão venosa ambulatorial diminuiu progressivamente nos três grupos após doze meses de tratamento em comparação com o valor basal. Meias de compressão e pycnogenol foram de eficácia comparável, não tendo havido diferenças significativas da pressão venosa ambulatorial entre os grupos após doze meses de tratamento. A fluxometria com Doppler a laser no dorso dos pés mostrou uma microcirculação melhorada. Não obstante, a tolerabilidade foi superior no grupo que fez uso do extrato pycnogenol, tendo em vista que no grupo das meias de compressão ocorreram 18 desistências devido a não aderência pelo calor.

Um estudo clínico de Cesarone et al. (2022)[5] avaliou mulheres com insuficiência venosa crônica associada à microangiopatia, com o objetivo de investigar o efeito do Pycnogenol® na progressão da doença venosa. As pacientes foram acompanhadas por meio de avaliação clínica e parâmetros microcirculatórios ao longo do tempo. O protocolo incluiu a administração oral de Pycnogenol® na dose de 150 mg ao dia, em tomada única diária. Durante o seguimento, observou-se redução da progressão da doença venosa, com melhora de parâmetros clínicos e microvasculares, sugerindo estabilização do quadro e menor avanço das alterações venosas. O tratamento apresentou boa tolerabilidade. Esses achados indicam que o Pycnogenol® pode atuar como estratégia complementar na prevenção da progressão da insuficiência venosa crônica, especialmente em mulheres.

Um estudo clínico[6] prospectivo e comparativo avaliou a eficácia do Pycnogenol® em pacientes com insuficiência venosa crônica, com foco na melhora do edema e da microcirculação periférica. Os pacientes foram acompanhados por meio de avaliações clínicas e parâmetros microvasculares, incluindo volume dos membros inferiores e medidas de perfusão. O protocolo incluiu a administração de Pycnogenol® por via oral na dose de 300 mg ao dia, dividida em duas tomadas diárias, em comparação à terapia com compressão elástica. Ao longo do acompanhamento, observou-se redução significativa do edema, melhora da microcirculação e de parâmetros hemodinâmicos periféricos no grupo tratado com Pycnogenol®, com eficácia comparável ou superior à compressão isolada. O tratamento foi bem tolerado. Os resultados indicam que o Pycnogenol® pode contribuir de forma relevante para o controle dos sintomas e melhora da função vascular em pacientes com insuficiência venosa crônica.

Um estudo de registro suplementar[7] de Belcaro et al. (2025) avaliou pacientes diabéticos com insuficiência venosa crônica e microangiopatia, com o objetivo de analisar o impacto do Pycnogenol® sobre sintomas clínicos e parâmetros microcirculatórios. Os participantes foram comparados entre manejo padrão associado à compressão elástica e suplementação com Pycnogenol® sem uso de compressão. O Pycnogenol® foi administrado por via oral na dose de 150 mg uma vez ao dia, durante oito semanas. Foram realizadas avaliações clínicas por escores de gravidade venosa, sintomas e medidas microcirculatórias como fluxo cutâneo e

parâmetros de oxigenação tecidual. Após o período de tratamento, observou-se melhora significativa dos parâmetros microcirculatórios, redução do edema maleolar e melhora dos escores clínicos no grupo tratado com Pycnogenol®, com boa tolerabilidade e ausência de eventos adversos relevantes. Os resultados sugerem benefício clínico e microvascular importante, reforçando o papel do Pycnogenol® como estratégia complementar no manejo da insuficiência venosa crônica em pacientes diabéticos.

[1] Cesarone, M R et al. Rapid relief of signs/symptons in chronic venous microangiopathy with Pycnogenol®: a prospective, controlled study. Angiology 57(5): 569-576, 2006.

[2] Belcaro, G et al. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with pycnogenol. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2006; 12(4):440-444.

[3] Belcaro G. e colaboradores; "Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings." Int J Angiol 26(3): 170-178, 2017.

[4] Errichi B. M. et al. .Prevention of post thrombotic syndrome with Pycnogenol® in a twelve month study. Panminerva medica, 53(3 Suppl 1), 21-27, 2011.

[5] Cesarone, Maria R. et al. Chronic venous insufficiency and microangiopathy: supplementation with Pycnogenol® reduces the progression of venous disease in women. Panminerva Medica, v. 64, n. 4, p. 564–566, 2022. DOI: 10.23736/S0031-0808.22.04771-1.

[6] Belcaro, Gianni et al. Improvements in edema and microcirculation in chronic venous insufficiency with Pycnogenol® or elastic compression. Minerva Surgery, v. 79, n. 4, p. 448–454, 2024. DOI: 10.23736/S2724-5691.24.10308-5.

[7] Belcaro, Gianni et al. Pycnogenol® relieves chronic venous insufficiency (CVI) in diabetics: a supplement registry study. Minerva Surgery, v. 80, 2025. DOI: 10.23736/S2724-5691.24.10444-3.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Flebon® One 150 é composto por extrato vegetal de cascas de *Pinus pinaster* Aiton (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® One 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® leva a rápida absorção de ácidos fenólicos e taxifolina e absorção mais lenta de procianidinas, consequentemente, os constituintes ativos estão disponíveis por um longo período de tempo. O pico de excreção urinária de valeroctonas (metabólitos detectados após ingestão de frações de procianidinas) ocorre entre 8 e 12 horas, e a excreção total é encontrada após 28-34 horas.

4-CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5-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* Aiton no tratamento da insuficiência vascular em crianças. Este medicamento não é indicado para uso pediátrico.

Gravidez e lactação

O extrato de *Pinus pinaster* Aiton 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* Aiton na lactação.

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

Dados pré-clínicos de segurança

Toxidade aguda

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

Toxidade 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 se mostraram 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* Aiton 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.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 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.

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, biconvexos, de cor amarronzada e pintas claras. Livre de partículas estranhas.

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.

8-POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Flebon® One 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 150 mg uma vez ao dia, via oral. O tempo de tratamento deve ser definido pelo médico.

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

9-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® One após as refeições.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10-SUPERDOSE

Não foram relatados sintomas de superdose até o momento. Em uma ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se a remoção da massa de Flebon® One do estômago.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0390.0181

Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ Nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1, 1º andar,

Barra da Tijuca Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58

Produzido por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300, Jacaré

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003 -10





Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/11/2026.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/11/2026	-	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2025	1294008/25-9	1780 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Inclusão de nova concentração	09/11/2026	VP - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? VPS - Indicações - Posologia e modo de usar	VP e VPS	150 MG COM CT BL AL PVC X 10 150 MG COM CT BL AL PVC X 04