

DIOeH®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

diosmina 450 mg
hesperidina 50 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido. Caixa com 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém fração flavonoica purificada sob forma micronizada:

diosmina 450 mg

flavonoides expressos em hesperidina 50 mg

Excipientes: gelatina, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, glicerol, dióxido de titânio, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança, eficácia e tolerabilidade dos flavonoides micronizados têm sido descritas em literatura há pelo menos 30 anos.

Em 2002, o estudo RELIEF (1), estudo multicêntrico internacional conduzido em 23 países durante 2 anos, onde 5052 pacientes foram envolvidos, forneceu importantes dados epidemiológicos e clínicos acerca da insuficiência venosa crônica. Durante o tratamento com frações de flavonoides micronizados (diosmina + hesperidina), houve redução e melhora de todos os sintomas associado a uma significativa e contínua progressão dos escores de qualidade de vida de todos os pacientes tratados.

Bergan JJ (2005) (2) concluiu, através da avaliação de estudos clínicos que diosmina + hesperidina, em tratamento de 60 dias com 2 comprimidos ao dia e em associação ao uso de meia elástica, acelerou o processo de cura da úlcera venosa e reduziu a inflamação crônica ocasionada pela hipertensão venosa.

Gohel MS e colaboradores (2009) (3), em uma revisão bibliográfica, comentam que o uso de frações de flavonoides micronizados reduz os sintomas, como dor, sensação de peso nas pernas e edema, de doenças venosas em pacientes com refluxo venoso. Os autores acrescentam que uma metanálise recente conclui que diosmina + hesperidina acelera o processo de cura em pacientes com ulceração venosa tratados com compressão.

Diversos estudos clínicos de significância demonstraram que a diosmina + hesperidina é efetiva no tratamento dos sintomas agudos e crônicos das hemorroidas.

Um total de 90 pacientes (49 no grupo diosmina + hesperidina e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foi avaliado por Jiang ZM e Cao JD, (2006) (4) em estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Os pacientes foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000mg de diosmina + hesperidina diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000mg de diosmina + hesperidina diariamente durante 3 dias. Os critérios de eficácia foram avaliados conforme evolução dos sinais e sintomas (dor e edema, os mais frequentemente reportados), sangramento, tenesmo, prurido, secreção de muco, e prolapso. A eficácia do tratamento foi significativamente melhor no grupo diosmina + hesperidina. A tolerabilidade foi semelhante entre os pacientes tratados com diosmina + hesperidina e o grupo placebo. Os resultados demonstraram que diosmina + hesperidina é eficaz e bem tolerada, sendo uma excelente opção terapêutica no tratamento de episódios agudos de hemorroidas.

Um estudo aberto realizado com 50 mulheres com crise hemorroidária e com gestação entre 8 semanas antes do parto e até 4 semanas após o parto, demonstrou que houve alívio dos sintomas agudos a partir do

4º dia de tratamento em 53,6% (95% CI – 70 – 37.1. P <0,001). O tratamento foi bem aceito e não afetou a gravidez, o desenvolvimento fetal, o peso do neonato, seu crescimento e amamentação materna (5).

Referências bibliográficas:

1. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Jul;7(3):303-8.
2. Jantet G, et al. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53(3): 245-2562.
3. Bergan JJ. Chronic Venous Insufficiency and the Therapeutic Effects of Daflon 500 mg. *Angiology* 2005; *Angiology* 56(suppl 1):S21–S24
4. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal epidoses. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22.
5. Buckshee et al: Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 57 (1997) 145 – 151.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

DIOeH tem propriedades venotônica e vasculoprotetora.

Exerce uma ação sobre o sistema vascular de retorno:

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- à nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intralinfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial.

Efeitos Farmacodinâmicos

A existência de relações dose/efeito, estatisticamente significativas, baseiam-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de escoamento. A melhor relação dose/efeito é obtida com a posologia de 2 comprimidos ao dia.

Após administração oral, verifica-se rápida absorção pela mucosa digestiva, forte metabolização, evidenciada pela presença de diferentes fenóis ácidos na urina, e meia-vida de eliminação de 11 horas, com excreção essencialmente fecal (80%) e urinária de aproximadamente 14%.

O tempo médio estimado para início da ação farmacológica é de 2 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIOeH não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos 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

Gerais - não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso de diosmina + hesperidina em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez e Lactação - o uso do produto em gestantes e lactantes deverá ser cauteloso, considerando risco/benefício.

Pediatria - **DIOeH** não é indicado para crianças.

Geriatrics (idosos) - não são conhecidas restrições específicas sobre o uso de **DIOeH** em pacientes idosos.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Efeito na capacidade dirigir e operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito da fração de flavonoides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonoica, **DIOeH** não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações entre **DIOeH** e outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIOeH deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: **DIOeH** se apresenta como comprimido revestido de cor salmão contendo núcleo amarelo claro com pontos marrons, elíptico, liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

Na doença venosa crônica, a posologia usual é de 2 comprimidos revestidos ao dia: de preferência durante as refeições.

Na crise hemorroidária aguda: 6 comprimidos revestidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 4 comprimidos revestidos ao dia durante três dias.

A dose máxima recomendada é de 6 comprimidos ao dia

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), reação incomum (>1/1.000 e <1/100), reação rara (>1/10.000 e < 1/1.000), reação muito rara (< 1/10.000) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns (>1/100 e < 1/10):

- Diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- Colite.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- Tontura, dor de cabeça, mal-estar, erupção, prurido e urticária.

Reações com 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 a Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não se dispõe, até o momento, de dados acerca da superdose.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.0974.0250

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr.
CRF-SP nº 5143

Fabricado por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Rua Solange Aparecida Montan 49
Jandira SP 06610-015
CNPJ 49.475.833/0014-12
Indústria Brasileira

Registrado por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av Paulo Ayres 280
Taboão da Serra SP 06767-220
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

SAC 0800-724 6522

Comercializado por
Biolab Farma Genéricos Ltda.
Pouso Alegre MG

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/08/2023	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Correções ortográficas	VP/VPS	30 e 60 comprimidos revestidos
18/07/2023	0741302/23-3	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Identificação do Medicamento	VP/VPS	30 e 60 comprimidos revestidos
20/05/2021	1947510/21-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Identificação do Medicamento / Dizeres Legais	VP/VPS	30 e 60 comprimidos revestidos
13/04/2021	1427706/21-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	9. Reações adversas	VPS	30 comprimidos revestidos

01/09/2020	2957688/20-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de texto de bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	30 comprimidos revestidos
------------	--------------	---	-----	-----	-----	-----	----------------	--------	------------------------------

DIOeH® 1000 mg

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

diosmina 900 mg
hesperidina 100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido. Caixa com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Comprimido revestido 900 mg + 100 mg

Cada comprimido revestido contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de:

diosmina 900 mg

flavonoides expressos em hesperidina 100 mg

Excipientes: amidoglicolato de sódio, copovidona, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIOeH é indicado no:

- 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 pós-operatórios de hemorroidectomia.
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

O estudo RELIEF, estudo multicêntrico internacional conduzido em 23 países durante 2 anos, que envolveu 5052 pacientes, forneceu importantes dados epidemiológicos e clínicos acerca da insuficiência venosa crônica. Durante o tratamento com frações de flavonoides micronizados (diosmina + hesperidina na dose diária de 1000 mg), houve redução e melhora de todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) associado a uma significativa e contínua progressão dos escores de qualidade de vida de todos os pacientes tratados.

Bergan JJ, (2005) concluiu, por meio da avaliação de estudos clínicos que diosmina + hesperidina, na dose de 1000 mg ao dia, em tratamento de 60 dias e em associação ao uso de meia elástica, acelerou o processo de cura da úlcera venosa e reduziu a inflamação crônica ocasionada pela hipertensão venosa.

Em estudo duplo-cego placebo controlado incluindo 160 pacientes (134 mulheres e 26 homens), a eficácia de diosmina e hesperidina, na dose diária de 1000mg por dois meses, foi dirigida aos sintomas (desconforto, peso, dor, câimbras noturnas, sensação de inchaço, vermelhidão/cianose, calor/queimação, sinais clínicos (condição da pele, distúrbios tróficos) e edema de perna. Desde o primeiro mês e continuamente até o final do segundo mês, a intensidade máxima dos sintomas foi significativamente reduzida no grupo da combinação de diosmina + hesperidina comparado ao grupo placebo (Gilly, 1994).

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso de 1000 mg de diosmina + hesperidina purificado e micronizado, Bogachev e cols. (2020) através de uma metanálise, avaliaram 708 pacientes com doença venosa e observaram melhora na dor e na sensação de peso nas panturrilhas, sensação de edema e a

intensidade da coceira local. Junto com a melhora dos sintomas específicos, se observou melhora significativa em todos os indicadores da qualidade de vida dos pacientes. Ressaltaram o fato de que, dentro do período de acompanhamento especificado, a intervenção cirúrgica não demonstrou uma vantagem significativa sobre a terapia conservadora sozinha no tratamento do edema venoso crônico.

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

Um total de 90 pacientes (49 no grupo diosmina + hesperidina e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foi avaliado por Jiang ZM e Cao JD, (2006) em estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Os pacientes foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000 mg de diosmina + hesperidina diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000 mg de diosmina + hesperidina diariamente durante 3 dias. Os critérios de eficácia foram avaliados conforme evolução dos sinais e sintomas (dor e edema, os mais frequentemente reportados), sangramento, tenesmo, prurido, secreção de muco, e prolapso. A eficácia do tratamento foi significativamente melhor no grupo diosmina + hesperidina. A tolerabilidade foi semelhante entre os pacientes tratados com diosmina + hesperidina e o grupo placebo. Os resultados demonstraram que diosmina + hesperidina é eficaz e bem tolerada, sendo uma excelente opção terapêutica no tratamento de episódios agudos de hemorroidas.

Um estudo aberto realizado com 50 mulheres com crise hemorroidária e com gestação entre 8 semanas antes do parto e até 4 semanas após o parto, demonstrou que houve alívio dos sintomas agudos a partir do 4º dia de tratamento em 53,6% (95% CI – 70 –37.1. P <0,001). O tratamento foi bem aceito e não afetou a gravidez, o desenvolvimento fetal, o peso do neonato, seu crescimento e amamentação materna (Buckshee, 1997).

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

Estudo clínico prospectivo e randomizado, envolvendo 112 pacientes enquadrados no terceiro ou quarto estágio de sintomas provenientes da patologia de hemorroidas e com indicação cirúrgica para a retirada da veia hemorroidal, foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle). De acordo com os resultados obtidos, os pacientes tratados com a associação micronizada de diosmina + hesperidina, apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle que não foram tratados. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com diosmina + hesperidina micronizada, conforme os resultados descritos no estudo (Colak, 2003).

Estudo clínico (Ba-bai-ke-re M, 2011) cego, controlado e randomizado foi conduzido envolvendo 86 pacientes com hemorroidas de terceiro e quarto grau e indicação para procedimento cirúrgico, a fim de comparar a evolução dos sintomas pós-hemorroidectomia com o uso de diosmina + hesperidina versus placebo. Os pacientes submetidos à hemorroidectomia foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento, n = 43, e grupo controle, n = 43), sendo que o grupo tratamento utilizou diosmina + hesperidina 3.000 mg/dia por 3 dias, seguidos por 1000 mg/dia até o final do período de avaliação. Os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tratados com diosmina + hesperidina micronizadas apresentaram diminuição estatisticamente significativa (P < 0,05) dos seguintes sintomas: dor, sangramento, peso e prurido após a realização do procedimento, quando comparado ao grupo controle, indicando que terapia com flavonoides é eficaz no alívio sintomático pós-hemorroidectomia, devendo ser considerado como tratamento de escolha.

A eficácia da associação diosmina + hesperidina na redução da incidência de hemorragia pós-hemorroidectomia foi avaliada em ensaio clínico randomizado e controlado (Ho, 1995). Foram incluídos no estudo 228 pacientes consecutivos portadores de hemorroidas prolapsadas não redutíveis e sintomáticas, submetidos a procedimento cirúrgico eletivo, padronizado, realizado por um único cirurgião. Após a cirurgia, 114 participantes foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg, 3 vezes ao dia, durante 3 dias, seguida pela administração de um comprimido, 3 vezes ao dia, durante 4 dias (grupo 1) e 114 participantes constituíram o grupo controle não tratado (grupo 2). Todos os participantes receberam os cuidados pós-operatórios de rotina. Os responsáveis pelas avaliações foram mantidos cegos quanto à administração ou não da associação diosmina + hesperidina. Um (0,9%) participante do grupo tratado com diosmina + hesperidina (grupo 1) e sete (6,1%) do grupo 2 apresentaram hemorragia pós-operatória (p = 0,03). O sangramento ocorreu entre 6 e 15 dias após o procedimento cirúrgico. Dois (1,8%) participantes do grupo 2 apresentaram estreitamento anal leve que respondeu à aplicação de dilatador anal e suplementação com fibras na dieta.

Eficácia no alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome de Congestão Pélvica

Estudo duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a eficácia clínica de fração flavonoide purificada micronizada (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg), 1.000 mg uma vez ao dia, em mulheres com síndrome de congestão pélvica por um período de 2 meses. Foram avaliados 3 parâmetros: questionário de qualidade de vida específica da doença, escore de Gravidade Clínica Venosa Pélvica e a escala visual analógica para os principais sintomas da doença (dor, sensação de peso, desconforto abdominal, dor no sacro e cóccix durante longos períodos sentado ou em pé, dispareunia, distúrbios menstruais, sensibilidade no períneo, edema no períneo, disúria e sinais de varicose). Das pacientes incluídas (n = 83), 42 receberam a associação de diosmina + hesperidina. Em todos os parâmetros avaliados, o grupo que administrou diosmina + hesperidina 1000 mg/dia foi superior ao grupo controle ($p < 0,001$), sendo associado à melhora da qualidade de vida e redução da gravidade dos sintomas, como por exemplo dor, peso nas pernas, desconforto e edema, podendo ser considerada uma opção eficaz e segura (Akhmetzianov, 2021).

Referências bibliográficas:

1. Jantet G. et al. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53(3): 245-2562.
2. Bergan JJ. Chronic Venous Insufficiency and the Therapeutic Effects of Daflon 500 mg. *Angiology* 2005; *Angiology* 56(suppl 1):S21-S24
3. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new vasoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a doubleblind, placebo-controlled study. *Phlebology* 1994; 9:67-70.
4. Bogachev V. et al. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema. *Angiologiiia i Sosudistaia Khirurgiia= Angiology and Vascular Surgery*, v. 26, n. 2, p. 86-94, 2020.
5. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal epidoses. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22.
6. Buckshee K; Takkar D; Aggarwal. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 57 (1997) 145 – 151.
7. Colak T, et al. Micronized Flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. *Surgery Today* 2003; 33: 828-832.
8. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F *et al.* Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1995;82(8):1034-5.
9. Akhmetzianov RV, Bredikhin RA. Clinical Efficacy of Conservative Treatment with Micronized Purified Flavonoid Fraction in Female Patients with Pelvic Congestion Syndrome. *Pain Ther.* 2021 Dec;10(2):1567-1578.
10. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C et al. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology.* 2016;31(5):344-8.
11. Quintieri L, Palatini P, Nassi A et al. Flavonoids diosmetin and luteolin inhibit midazolam metabolism by human liver microsomes and recombinant CYP3A4 and CYP 3A5 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2008 Mar 15;75(6):1426-37.
12. Quintieri L, Bortolozzo S, Stragliotto S et al. Flavonoids diosmetin and hesperitin are potent inhibitors of cytochrome P450 2C9-mediated drug metabolism in vitro. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25(5):466-76.
13. Quintieri L, Palatini P, Moro S et al. Inhibition of cytochrome P450 2C8-mediated drug metabolism by the flavonoid diosmetin. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(6):559-68.
14. Rajnarayana K, Reddy MS, Krishna DR. Diosmin pretreatment affects bioavailability of metronidazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(12):803-7.
15. Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F et al. Neuropharmacological properties and pharmacokinetics of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin—a mini-review. *Life Sci.* 2014;113(1-2):1-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades Farmacodinâmicas**

DIOeH tem propriedades venotônica e vasculoprotetora.

Exerce uma ação sobre o sistema vascular de retorno:

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- em nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intralinfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial.

Efeitos Farmacodinâmicos

A existência de relações dose/efeito, estatisticamente significativas, baseiam-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de escoamento. A faixa de dose-feito ideal é obtida com a dose diária de 1000 mg de **DIOeH** na forma de comprimidos revestidos.

Propriedades Farmacocinéticas:

Em humanos, após administração oral da substância que contém 14C diosmina, verifica-se:

- rápida absorção pela mucosa digestiva, com tempo médio estimado para início de ação farmacológica de 2 horas;
- 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

DIOeH não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos 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

Insuficiência hepática e renal: Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso de diosmina + hesperidina em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez: Não se observou comprometimento da função reprodutiva em ratos após administração de dose correspondente a 37 vezes a dose terapêutica diária da associação diosmina + hesperidina, não se observando também comprometimento da fertilidade, embriotoxicidade ou alterações do desenvolvimento peri e pós-natal. Em ratos Wistar que receberam dose única de 10mg/kg de diosmina, observou-se passagem transplacentária mínima, com exposição fetal a dose de 0,003% da dose administrada à mãe. Observou-se passagem discreta da diosmina para o leite materno, resultando em exposição do recém-nascido a dose de aproximadamente 1% da dose administrada à mãe. Os resultados de um estudo epidemiológico que avaliou os dados de 8.998 gestantes que receberam medicamentos venotônicos durante a gestação não evidenciaram risco aumentado para a ocorrência de efeitos adversos materno-fetais nesta população (Lacroix, 2016). Dentre os venotônicos prescritos nestes casos, os mais frequentes foram a hesperidina (17,7%) e a diosmina (16,9%). A administração diosmina + hesperidina se mostrou efetiva e segura no tratamento de hemorroidas internas durante a gestação (Buckshee, 1997).

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

Lactação: Em razão da ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Uso em idosos: As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos.

Uso em pacientes pediátricos: Este medicamento não deve ser usado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Efeito na capacidade dirigir e operar máquinas: Nenhum estudo sobre o efeito da fração de flavonoides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonoica, a combinação de diosmina + hesperidina não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o programa de desenvolvimento clínico, não houve evidências de incompatibilidade ou interação entre diosmina + hesperidina e fármacos empregados no tratamento de distúrbios cardiovasculares, endócrinos, hormonais, psiquiátricos, respiratórios, reumatológicos, vitaminas ou anti-infecciosos.

Não há casos documentados de reações adversas devidas à interação de diosmina + hesperidina e outros fármacos. Entretanto, sua administração concomitante com drogas metabolizadas pelo citocromo P450 ou com aspirina e outros agentes com ação anticoagulante (devido à redução que promove da agregação eritrocitária e da viscosidade sanguínea) deve ser feita com cautela.

- Demonstrou-se que a diosmetina, metabólito absorvido da diosmina, é um potente inibidor in vitro das enzimas CYP3A4/5 e de CYP2C8/9 do citocromo P450, responsáveis pela metabolização do metronidazol e do diclofenaco, respectivamente (Quintieri, 2008; Quintieri, 2010; Quintieri, 2011). Estes achados apresentam potencial relevância clínica uma vez que poderiam representar a ocorrência de interações farmacocinéticas quando da administração concomitante de diosmina + hesperidina e fármacos metabolizados por estas vias.

- Em voluntários sadios, a administração de diosmina 500mg alterou de modo significativo a metabolização do metronidazol (parâmetros farmacocinéticos no plasma e na urina) devido à inibição das enzimas do citocromo P450 (Rajnarayana, 2003).

- A hesperitina, metabólito da hesperidina, inibe as isoenzimas CYP1A e CYP1B1 do citocromo P450. Além de sua atividade inibitória sobre o citocromo P450, a hesperidina reduz o metabolismo de primeira passagem de alguns fármacos, como o diltiazem, o verapamil e a vincristina (Roohbakhsh, 2014).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIOeH deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

DIOeH se apresenta como comprimido revestido de cor salmão, oblongo com vinco, contendo núcleo amarelo claro com pontos marrons.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

Na doença venosa crônica, a posologia usual é:

DIOeH (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 1 comprimido ao dia, preferencialmente pela manhã; Os comprimidos devem ser administrados preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Na crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

DIOeH (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 3 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante três dias. E após, 1 comprimido ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

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

DIOeH (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 3 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante 4 dias.

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

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é:

DIOeH (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 1 comprimido ao dia,

Os comprimidos devem ser administrados por pelo menos 4 a 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Os comprimidos de **DIOeH** 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 deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas e estão classificadas usando a seguinte frequência: reações muito comuns (>1/10), reações comuns (>1/100 e <1/10), reações incomuns (>1/1.000 e <1/100), reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000), reações muito raras (<1/10.000) e reações com frequência desconhecidas (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

- Reações comuns: diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, mialgia, cefaleia, insônia, sonolência.
- Reações incomuns: Colite
- Reações raras: tontura, vertigem, mal-estar, erupção cutânea, prurido, urticária
- Reações com frequência desconhecida: eczema, pitíriase rósea, dor epigástrica, ansiedade, fadiga, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal a Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existe uma experiência limitada com overdose de diosmina + hesperidina em literatura. 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). 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

MS 1.0974.0250

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Taboão da Serra SP 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

Indústria Brasileira

Comercializado por

Biolab Farma Genéricos Ltda.

Pouso Alegre MG

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/08/2023	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	VP/VPS	1000 mg x 30 comprimidos revestidos
18/07/2023	0741302/23-3	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	VP/VPS	1000 mg x 30 comprimidos revestidos
29/08/2022	4623235/22-0	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	1000 mg x 30 comprimidos revestidos

DIOeH® 1000 mg

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Granulado para suspensão

diosmina 900 mg
hesperidina 100 mg

DIOeH[®]

diosmina

hesperidina

Fração Flavonoica Purificada Micronizada (FFPM)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Granulado 900 mg + 100 mg (sabor laranja). Embalagem contendo 30 envelopes de 5 g.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Granulado 900 mg + 100 mg:

Cada envelope contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de:

diosmina 900 mg

flavonoides expressos em hesperidina 100 mg

Excipientes: amidoglicolato de sódio, copovidona, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, sucralose, aroma de laranja, ácido cítrico e manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIOeH[®] é indicado no:

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Strefezza (2010) conduziu um estudo fase III, comparativo, randomizado, aberto, de grupos paralelos, a fim de avaliar a eficácia e segurança de diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg na forma farmacêutica granulado para suspensão. Os pacientes arrolados no estudo (n = 94) eram portadores de varizes de membros inferiores e de dor característica de insuficiência venosa crônica, também podendo ser portadores de edema de membros inferiores de origem venosa, classificando-os, de acordo com a CEAP de doença venosa, C2 (varizes de membros inferiores) ou C3 (edema de origem venosa). Esses pacientes foram divididos em 3 grupos de tratamento: Grupo A: uma formulação comercial diosmina + hesperidina 500 mg, na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias; Grupo B: outra formulação comercial de diosmina + hesperidina 500 mg, na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias e Grupo C: diosmina + hesperidina 1000 mg, na forma farmacêutica granulado para suspensão, 1 sachê ao dia, por um total de 14 dias. Na avaliação da dor pela escala EVA foi demonstrada variação estatisticamente significativa nos 3 grupos (p <0,001), com reduções significativas nas pontuações, quando comparados ao início do tratamento. Quanto à comparação entre os grupos referente à média de redução da EVA e à média de redução na medida da circunferência da pior perna avaliada, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em relação à segurança dos tratamentos instituídos nos três grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de eventos adversos na avaliação posterior ao início do tratamento. Não ocorreram durante o estudo eventos adversos sérios¹.

Estudo clínico multicêntrico (2017), randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos avaliou a não inferioridade de eficácia de uma nova forma galênica de diosmina + hesperidina (também denominada MPFF, *micronized purified flavonoid fraction*) na melhoria do desconforto em membros inferiores, dor e peso nas pernas e qualidade de vida (QoL) após oito semanas de tratamento em pacientes com insuficiência venosa crônica (IVC): MPFF 1000 mg suspensão oral em 1 sachê diário versus MPFF 500 mg 2 comprimidos ao dia ². Um total de 1076 pacientes sintomáticos classificados como CEAP C0 a C4 foram incluídos nos estudos e randomizados para um dos braços de tratamentos. Ambos os regimes foram bem tolerados e associados a uma significativa redução dos sintomas dos membros inferiores. A não inferioridade de MPFF 1000 mg suspensão oral, uma vez ao dia, em comparação com MPFF 500 mg comprimido, duas vezes ao dia, ($P < 0,0001$) foi demonstrada para os parâmetros: desconforto nos membros inferiores (-3,33 cm para MPFF 1000 mg e -3,37 cm para MPFF 500 mg), dor nas pernas (-3,27 cm para MPFF 1000 mg e -3,31 cm para MPFF 500 mg) e peso nas pernas (-3,41 cm para MPFF 1000 mg e -3,46 cm para MPFF 500 mg). A qualidade de vida melhorou em cerca de 20 pontos na escala CIVIQ em ambos os grupos (19,33 pontos para MPFF 1000 mg e 20,28 pontos para MPFF 500 mg). De acordo com os autores, este estudo é o segundo a mostrar que uma ingestão uma vez ao dia de MPFF 1000 mg (suspensão oral ou comprimidos) é tão eficaz e seguro quanto MPFF 500 mg comprimido administrado duas vezes ao dia, conforme demonstrando por Strefezza EF, 2010 ¹. Ademais, essa nova forma farmacêutica, suspensão oral de diosmina + hesperidina 1000 mg, pode facilitar a ingestão em pacientes com dificuldade de deglutição, disfagia e idosos polimedicados, bem como melhorar a adesão ao tratamento, otimizando dessa forma o manejo da IVC.

Maggioli e Carpentier (2019) ³ realizaram uma análise *post-hoc*, a fim de avaliar a eficácia da fração flavonoide purificada micronizada (MPFF – diosmina + hesperidina) 1000 mg em pacientes com IVC classificada como leve (C0s-C1, de acordo com a classificação CEAP). Esses pacientes foram acompanhados por 8 semanas e tratados com MPFF 1000 mg suspensão oral uma vez ao dia ou MPFF 500 mg comprimidos duas vezes ao dia. Os parâmetros avaliados foram: desconforto nos membros inferiores, dor e sensação de peso nas pernas, usando uma Escala Visual Analógica (EVA) de 10 cm, e qualidade de vida (QV) usando CIVIQ-20. Dos 256 pacientes do subgrupo C0s-C1, a melhora do desconforto nos membros inferiores foi clínica e estatisticamente significativa: $-2,87 \pm 2,38$ cm, no grupo MPFF 1000 mg, e $-3,30 \pm 2,36$ cm, no grupo MPFF 500 mg ($P < 0,001$ em ambos os grupos). Dor e peso nas pernas apresentaram melhora similar entre os grupos: $-2,77 \pm 2,58$ cm, no grupo MPFF 1000 mg, e $-3,45 \pm 2,38$ cm, no grupo MPFF 500 mg ($P < 0,001$ em ambos os grupos), e $-2,91 \pm 2,47$ cm, no grupo MPFF 1000 mg, e $-3,47 \pm 2,33$ cm no grupo MPFF 500 mg ($P < 0,001$ em ambos os grupos). A qualidade de vida avaliada pelo questionário CIVIQ-20 melhorou significativamente em ambos os grupos de tratamento desde o início até a semana 8, com uma média de mudanças na pontuação do índice global de $-16,53 \pm 14,18$ no grupo MPFF 1000 mg, e $-18,78 \pm 18,14$, no grupo MPFF 500 mg ($P < 0,001$). Os autores concluíram que a combinação de diosmina + hesperidina na dose diária de 1000 mg (900 mg + 100 mg) suspensão oral demonstrou eficácia e bom perfil de segurança, semelhantes ao observado com os comprimidos de 500 mg de MPFF. É interessante comentar que a eficácia para casos de leves de IVC foi semelhante ao que foi demonstrado em casos mais graves dessa patologia na população geral do estudo com casos mais graves. Isso reforça o potencial de uso de MPFF na gestão de sintomas nos casos leves de IVC. A forma farmacêutica “suspensão oral” pode trazer vantagens, como melhora da adesão e facilidade de administração em pacientes com disfagia, dificuldades de deglutição e idosos.

Estudo prospectivo (2020), de braço único, observacional a eficácia de MPFF (diosmina + hesperidina) em pacientes ambulatoriais portadores de IVC (CEAP: C3), com edema venoso crônico, foi avaliada na prática clínica ⁴. Os desfechos primários foram mudanças na gravidade dos principais sintomas de IVC (por avaliação da Escala Visual Analógica - EVA): dor e peso nas pernas, edema em membros inferiores, volume do tornozelo, e parâmetros de qualidade de vida (QOL), conforme questionário CIVIQ-14. Em um total de 708 pacientes, os efeitos da terapia flebotômica sistêmica foram acompanhados por um período médio de $2,5 \pm 0,5$ meses, sendo que 97,7% dos pacientes receberam prescrição de MPFF. O regime de dosagem incluiu a ingestão de MPFF na forma de um comprimido de 1000 mg comprimido uma vez ao dia em 77,9%, um comprimido de 500 mg duas vezes diariamente em 4,8%, ou uma suspensão oral de 1000 mg uma vez ao dia em 15% dos pacientes. Com base nessa terapêutica, houve melhoras significativas nos principais sintomas da IVC e na avaliação de qualidade de vida. Adicionalmente, na análise comparativa entre grupos, as reduções no volume do tornozelo com terapia conservadora baseada em MPFF, e tal terapia juntamente com intervenção cirúrgica não diferiu, enquanto a avaliação de qualidade de vida foi significativamente melhorada quando MPFF foi administrado em combinação com a intervenção cirúrgica.

A partir desses resultados, os autores concluíram que o tratamento baseado em MPFF (diosmina + hesperidina), independentemente da adição de intervenção cirúrgica, foi associado a uma redução significativa no volume do tornozelo em pacientes com IVC da classe CEAP C3, sugerindo que o uso de MPFF, ou seja a associação de diosmina + hesperidina em diferentes formas farmacêuticas deve ser considerado na prática clínica do gerenciamento da IVC.

Duas revisões sistemáticas realizadas em 2019 e 2021^{5,6} avaliaram evidências clínicas advindas de estudos clínicos e observacionais, por exemplo, que corroboram o uso de MPFF, diosmina + hesperidina em doses de 1.000 mg/dia em diferentes formas farmacêuticas, incluindo a forma granulado para suspensão oral, na melhora dos sintomas e qualidade de vida em pacientes com Insuficiência Venosa Crônica de diferentes graus de acometimento.

Referências bibliográficas:

1. Strefezza E. Estudo comparativo das formulações de diosmina hesperidina comprimidos e sachê no tratamento da dor e edema dos membros inferiores na doença venosa crônica. *RBM rev bras med.* 2010;67(1/2).
2. Carpentier P, Van Bellen B, Karetova D, et al. Clinical efficacy and safety of a new 1000-mg suspension versus twice-daily 500-mg tablets of MPFF in patients with symptomatic chronic venous disorders: A randomized controlled trial. *Int Angiol.* 2017;36(5):402-409. doi:10.23736/S0392-9590.17.03801-9
3. Maggioli A, Carpentier P. Efficacy of MPFF 1000 mg oral suspension on CVD C0s-C1-related symptoms and quality of life. *Int Angiol.* 2019;38(2):83-89. doi:10.23736/S0392-9590.18.04054-3
4. Bogachev V. Effectiveness of micronized purified flavonoid fraction– based conservative treatment in chronic venous edema. *Phlebology.* 2020;27(2):70-79.
5. Ulloa JH. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Cvd):20-25. doi:10.1007/s12325-019-0884-4
6. Li KX, Diendéré G, Galanaud JP, Mahjoub N, Kahn SR. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(4):1-30. doi:10.1002/rth2.12527

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

DIOeH[®] tem propriedades venotônica e vasculoprotetora.

Exerce uma ação sobre o sistema vascular de retorno:

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- em nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intralinfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial.

Efeitos Farmacodinâmicos

A existência de relações dose/efeito, estatisticamente significativas, baseiam-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de escoamento. A faixa de dose-feito ideal é obtida com a dose diária de 1000 mg (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg) de DIOeH[®] envelope.

Propriedades farmacocinéticas

Em humanos, após administração oral da substância que contém 14C diosmina, verifica-se:

- rápida absorção pela mucosa digestiva, com tempo médio estimado para início de ação farmacológica de 2 horas;
- 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

DIOeH[®] não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos 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

Insuficiência hepática e renal: Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso de diosmina + hesperidina em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez: Não se observou comprometimento da função reprodutiva em ratos após administração de dose correspondente a 37 vezes a dose terapêutica diária da associação diosmina + hesperidina, não se observando também comprometimento da fertilidade, embriotoxicidade ou alterações do desenvolvimento peri e pós-natal. Em ratos Wistar que receberam dose única de 10mg/kg de diosmina, observou-se passagem transplacentária mínima, com exposição fetal a dose de 0,003% da dose administrada à mãe. Observou-se passagem discreta da diosmina para o leite materno, resultando em exposição do recém-nascido a dose de aproximadamente 1% da dose administrada à mãe. Os resultados de um estudo epidemiológico que avaliou os dados de 8.998 gestantes que receberam medicamentos venotônicos durante a gestação não evidenciaram risco aumentado para a ocorrência de efeitos adversos materno-fetais nesta população (Lacroix, 2016). Dentre os venotônicos prescritos nestes casos, os mais frequentes foram a hesperidina (17,7%) e a diosmina (16,9%).

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

Lactação: Em razão da ausência de dados extensos sobre a passagem deste medicamento para o leite materno, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Uso em idosos: As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos.

Uso em pacientes pediátricos: Este medicamento não deve ser usado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Efeito na capacidade dirigir e operar máquinas: Nenhum estudo sobre o efeito da fração de flavonoides na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonoica, a combinação de diosmina + hesperidina não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Demonstrou-se que a diosmetina, metabólito absorvido da diosmina, é um potente inibidor in vitro das enzimas CYP3A4/5 e de CYP2C8/9 do citocromo P450, responsáveis pela metabolização do metronidazol e do diclofenaco, respectivamente (Quintieri, 2008; Quintieri, 2010; Quintieri, 2011). Estes achados apresentam potencial relevância clínica uma vez que poderiam representar a ocorrência de interações farmacocinéticas quando da administração concomitante de diosmina + hesperidina e fármacos metabolizados por estas vias.

- Em voluntários sadios, a administração de diosmina 500mg alterou de modo significativo a metabolização do metronidazol (parâmetros farmacocinéticos no plasma e na urina) devido à inibição das enzimas do citocromo P450 (Rajnarayana, 2003).

- A hesperidina, metabólito da hesperidina, inibe as isoenzimas CYP1A e CYP1B1 do citocromo P450. Além de sua atividade inibitória sobre o citocromo P450, a hesperidina reduz o metabolismo de primeira passagem de alguns fármacos, como o diltiazem, o verapamil e a vincristina (Roohbakhsh, 2014).

Durante o programa de desenvolvimento clínico, não houve evidências de incompatibilidade ou interação entre diosmina + hesperidina e fármacos empregados no tratamento de distúrbios cardiovasculares, endócrinos, hormonais, psiquiátricos, respiratórios, reumatológicos, vitaminas ou anti-infecciosos.

Não há casos documentados de reações adversas devidas à interação de diosmina + hesperidina e outros fármacos. Entretanto, sua administração concomitante com drogas metabolizadas pelo citocromo P450

ou com aspirina e outros agentes com ação anticoagulante (devido à redução que promove da agregação eritrocitária e da viscosidade sanguínea) deve ser feita com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIOeH[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Granulado fino de coloração bege claro a amarelo claro. O produto em água formará uma suspensão de coloração bege.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

DIOeH[®] (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg) granulado deve ser dispersado em 1 copo com aproximadamente de 250 ml de água em temperatura ambiente e ingerido logo em seguida. O produto em água formará uma suspensão de coloração bege.

Nos quadros de varizes e de sintomas relacionados à insuficiência venosa, a posologia usual é:

DIOeH[®] (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 1 envelope ao dia, de preferência pela manhã.

O uso de DIOeH[®] (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg) por via de administração não recomendada pode acarretar riscos de reações desagradáveis e falta de efeito clínico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas e estão classificadas usando a seguinte frequência: reações muito comuns (>1/10), reações comuns (>1/100 e <1/10), reações incomuns (>1/1.000 e <1/100), reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000), reações muito raras (<1/10.000) e reações com frequência desconhecidas (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

- Reações comuns: diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, mialgia, cefaleia, insônia, sonolência.
- Reações incomuns: Colite
- Reações raras: tontura, vertigem, mal-estar, erupção cutânea, prurido, urticária
- Reações com frequência desconhecida: eczema, pitíriase rósea, dor epigástrica, ansiedade, fadiga, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal a Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existe uma experiência limitada com overdose de diosmina + hesperidina em literatura. 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). 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

MS 1.0974.0250

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr. - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan, 80

Itapevi SP 06693-815

CNPJ 49.475.833/0015-01

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/08/2023	-	10461 – MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS	900 mg + 100 mg gran sus ct 30 env al/plas x 5 g
18/07/2023	0741302/23-3	10461 – MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	900 mg + 100 mg gran sus ct 30 env al/plas x 5 g