

Diohesp[®]
(diosmina + hesperidina)

Laboratório Globo S.A.

Comprimido Revestido

450 mg + 50 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIOHESP®

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimido Revestido: Embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **DIOHESP®** contém:

diosmina.....	450 mg
flavonoides expressos em hesperidina.	50 mg
excipientes (celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, glicerol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, macrogol,) q.s.p.	1 comprimido

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores;
- Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário;
- Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia;
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica: Os estudos controlados duplo-cegos, utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de diosmina + hesperidina sobre a hemodinâmica venosa, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento comprovando ação a partir das primeiras horas após a administração.

(Barbe, R.; Amiel, M.: Pharmacodynamic properties na therapeutic efficacy of DAFLON. Phlebology 1992; 7: suppl. 2: 41-44).

- **Relação dose-efeito:** A existência de relações dose-efeito, estatisticamente significativas, baseia-se nos parâmetros pletismográficos venosos: capacitância, distensibilidade e tempo de escoamento. A melhor relação dose-efeito é obtida com a posologia de 2 comprimidos ao dia (1000 mg/dia).

(Behar et al: Study of capillary filtration by double labelling 1131-albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamics activity of Daflon 500mg. Int Angiol. 1988; 7 suppl. 2: 35-38).

- **Atividade venotônica:** Diosmina + hesperidina aumenta o tônus venoso. A pletismografia de oclusão venosa por manguito de compressão de mercúrio evidencia uma diminuição dos tempos de escoamento venoso.

(Ibebugna, Y et al: Venous elasticity after treatment with Daflon 500mg. Angiology 1997; 48: 1:45-49)

- **Atividade microcirculatória:** Os estudos duplo-cegos realizados mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo. Nos pacientes que apresentam sinais de fragilidade capilar, diosmina + hesperidina aumenta a resistência capilar medida por angioesterometria.

(Galley, P. et al: A double blind, placebo-controlled trial of a new venous-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. Int. Angiol. 1993; 12 (1):69-72).

- **Atividade antiinflamatória endotelial:** Estudos realizados em células, em modelos animais e estudos clínicos comprovaram a ação de diosmina+hesperidina na inibição da expressão de moléculas de adesão intracelular responsáveis pelo processo de inflamação endotelial, inibindo a adesão e/ou a migração leucocitária, bem como da síntese de mediadores inflamatórios como PGE2 e tromboxano.

(Pascarella L. Current Pharmaceutical Design. 2007; 13 :431-444).

Estudos Clínicos:

- **Eficácia no tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, orgânica e funcional dos membros inferiores:** Os fármacos flavonoides flebotômicos podem melhorar o tônus venoso, diminuir a resposta inflamatória, diminuir o extravasamento de sangue pelos capilares, reduzir o edema e diminuir a formação de radicais livres, sendo, então, importantes na prevenção da ulceração venosa (STRUCKMANN & NICOLAIDES, 1994).

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

Na IVC, a associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg pode diminuir a ativação leucocitária e a interação leucócito-endotélio, que estão ligadas a hipertensão venosa e aos sintomas inflamatórios presentes nesta doença (BERGAN, 2005).

Durante um estudo duplo-cego controlado por placebo, 30 pacientes sofrendo de síndrome do edema idiopático cíclico receberam a associação diosmina + hesperidina (500 mg) duas vezes ao dia por 6 semanas, apresentando diminuição do inchaço. Em outro estudo com 200 pacientes com IVC, esta associação foi utilizada por 8 semanas, promovendo também diminuição do edema (WOLLINA et al, 2006).

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

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

Em um estudo randomizado envolvendo 10 voluntários, a associação de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina demonstrou reduzir a capacitância venosa após uma hora da administração da medicação, sendo que este efeito durou por quatro horas. A técnica de oclusão venosa foi aplicada durante um estudo clínico em 30 mulheres (10 pacientes com IVC, 10 pacientes grávidas com IVC e 10 pacientes com IVC pós-trombótica) e os resultados demonstraram que dois

comprimidos desta associação reduziram significativamente a capacitância venosa. Outro estudo com 40 pacientes controlado por placebo também demonstrou significativa redução na capacitância venosa, na distensibilidade e no tempo de esvaziamento venoso após dois meses de tratamento com a associação (STRUCKMANN & NICOLAIDES, 1994).

O RELIEF (*Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids in chronic venous insufficiency*) foi um estudo prospectivo, controlado, multicêntrico, que incluiu pacientes com ou sem refluxo venoso. Este estudo foi conduzido entre março de 1997 e dezembro de 1998 em 23 países, onde participaram mais de 10000 pacientes com IVC. Os pacientes receberam dois comprimidos de 450 mg de diosmina + 50 mg de hesperidina diariamente por seis meses e durante o estudo foram observados a evolução dos sintomas (edema, sensação de peso, câimbras), dor e inchaço medido pela circunferência da perna. Houve diminuição da circunferência da perna nestes pacientes e também ocorreu uma diminuição do grau da IVC (JANTET, 2000).

As úlceras são sintomas severos da IVC. Desta forma, pacientes (n=107) com úlcera receberam dois comprimidos por dia, durante dois meses, da combinação diosmina + hesperidina ou placebo. Quatorze pacientes com úlceras menores que 10 cm apresentaram completa cicatrização da ferida após dois meses de tratamento, comparando com seis pacientes do grupo placebo. Além disso, o tempo para ocorrer a cicatrização foi menor no grupo recebendo os flavonoides (GUILHOU et al, 1997).

- Eficácia no tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário: Nas crises de hemorroida, o tratamento de primeira escolha é a combinação de fármacos flavonoides. Durante um estudo, foi investigada a utilização do flavonoide purificado diosmina, em doses de 450 mg, na forma de comprimidos, em 66 pacientes durante dois meses. Os resultados confirmaram a eficácia da diosmina, sendo que houve diminuição da dor em 79% dos pacientes e diminuição do sangramento em 67% dos pacientes na primeira semana. Já na segunda semana, 98% melhoraram da dor e 86% melhoraram do sangramento. A tolerabilidade do fármaco diosmina também foi considerada excelente (DIANA et al, 2000).

Durante um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 120 pacientes com hemorroidas foram tratados com a associação diosmina + hesperidina (500 mg) ou placebo por dois meses. Sintomas como dor, prurido, sangramento, edema, eritema e alterações na evacuação foram avaliados. O grupo utilizando a associação apresentou diminuição de todos os sintomas de forma significativa em relação ao grupo placebo (MACKAY et al, 2001).

Hemorroidas internas são uma condição clínica comum em mulheres, com incidência próxima de 25%, aumentando significativamente durante a gravidez. Em um estudo controlado por placebo, a formulação contendo 90% de diosmina e 10% de hesperidina foi utilizada no tratamento e prevenção de hemorroidas agudas em pacientes grávidas (n=50). O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase foi avaliada a resposta aos sintomas agudos após a administração de seis comprimidos por dia por quatro dias e quatro comprimidos por dia por três dias, sendo que as doses foram divididas entre o almoço e o jantar. Nas segunda e terceira fases, para acessar a ocorrência de relapsos antes e após o parto, a associação foi administrada na dose de dois comprimidos por dia, antes do parto e durante 30 dias após o parto. Quarenta e sete pacientes completaram a primeira fase do estudo, 41 a fase de manutenção antes do parto e 41 a fase de manutenção após o parto. A associação de flavonóides demonstrou diminuir os sintomas agudos da hemorróida (dor, sangramentos e inflamação retal) por um mecanismo que aumenta o tônus venoso, suprime alguns mediadores da inflamação e aumenta a drenagem linfática. As pacientes relataram o tratamento como bom ou muito bom (80,5%) (BUCKSHEE et al, 1997).

Pacientes com hemorróidas (n=268) receberam durante quatro semanas quatro comprimidos contendo a associação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg por dia. Após este período os pacientes foram avaliados em relação a dor, sensação de peso, sangramentos, prurido anal e perda de muco. Todos os pacientes apresentaram melhora do quadro de

hemorróida após o tratamento e poucos eventos adversos foram relatados (3% dos pacientes), mas nenhum paciente descontinuou o tratamento (MESHIKHES, 2004).

A fotocoagulação por infravermelho é uma técnica comum utilizada no tratamento da hemorróida, mas o sangramento retal pode persistir após este procedimento. Desta forma, uma terapia adjuvante deve ser considerada. Durante um estudo, a técnica de infravermelho foi comparada com o tratamento da associação de flavonóides diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg). Cada um dos tratamentos foi utilizado sozinho ou em combinação em pacientes com hemorroidas em diversos estágios. O sangramento nos pacientes (n=351) foi avaliado antes do estudo e após 5, 7, 30, 60 e 90 dias do tratamento. A combinação dos dois tratamentos foi mais efetiva que os tratamentos sozinhos (74,8% de melhora contra 59,6% para pacientes utilizando somente os flavonóides e contra 55,6% para os pacientes que realizaram somente a técnica de infravermelho). Desta forma, a associação diosmina + hesperidina pode complementar o tratamento para hemorroidas após o procedimento de fotocoagulação por infravermelho (DIMITROULOPOULOS et al, 2005).

A combinação diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg foi avaliada durante um estudo com 120 pacientes com hemorroidas, que foram avaliados antes e após dois meses de tratamento. Foram observados o número, duração e severidade dos episódios agudos de hemorróida. Também foram avaliados os sintomas no início do estudo (t0) e no final do estudo (t2), através de uma escala (0 = leve a 3 = severo). Os pacientes utilizando a associação de flavonóides demonstraram melhora significativa nos sintomas da hemorróida (GODEBERGE, 1994).

Pacientes com histórico de hemorroidas (n=100) e sofrendo de crise hemorroidária no momento do estudo, foram randomizados para receber diosmina + hesperidina (500 mg) ou placebo. Nos primeiros quatro dias, foram administrados três comprimidos, duas vezes ao dia, da associação ou placebo. Nos outros três dias do estudo, os pacientes receberam dois comprimidos duas vezes ao dia da associação ou placebo. A melhora dos sintomas foi mais significativa no grupo recebendo a associação diosmina + hesperidina do que no grupo placebo, a partir do segundo dia de tratamento. Houve diminuição dos sintomas como desconforto anal, dor e sangramento em ambos os grupos, mas a extensão de melhora no grupo recebendo diosmina + hesperidina foi maior (p<0,001). O grupo recebendo a associação também apresentou melhora da inflamação, congestão e edema. A avaliação geral dos tratamentos foi realizada por uma escala (COSPITE, 1994).

- Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de safenectomia: Durante um estudo, a intensidade da dor e hematomas pós-operatórios foram comparadas em 245 pacientes que sofreram dissecamento da veia safena. Um grupo (n=200) recebeu tratamento com a associação diosmina + hesperidina (500 mg) 14 dias antes da cirurgia e 30 dias após a cirurgia. O outro grupo (n=45) só realizou a cirurgia. Os parâmetros avaliados foram dor e formação de hematomas após 7, 14 e 30 dias da cirurgia, sendo utilizada para avaliação uma escala numérica (quanto maior a escala, maior a intensidade do sintoma). Houve melhora de ambos os sintomas (dor e hematomas) no grupo que utilizou a associação.

Desta forma, a combinação diosmina + hesperidina pode ser utilizada para acelerar a recuperação em pacientes que sofreram cirurgia da safena (SAVELJEV et al, 2008).

Veverkova e colaboradores (2006) realizaram um estudo para avaliar o efeito do tratamento com a associação diosmina + hesperidina (500 mg) em pacientes (n=181) que sofreram dissecamento da veia safena. Os pacientes receberam dois comprimidos da associação 14 dias antes da cirurgia e 14 dias após a cirurgia e o grupo controle não recebeu tratamento (somente cirurgia). Cada um dos pacientes foi avaliado quanto a dor (escala) e responderam um questionário de qualidade de vida. Houve maior resolução da dor (figura 13) e melhor qualidade de vida (diminuição do uso de analgésicos e menor quantidade de hematomas) no grupo que recebeu a associação (VEVERKOV A et al, 2006).

- **Eficácia no alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome de Congestão Pélvica:** Pacientes com dor pélvica crônica foram incluídas em um estudo após o exame de ultrasonografia transvaginal. Durante um estudo piloto, foi investigada a presença de veias alargadas na patofisiologia da síndrome congestiva pélvica em dez mulheres com idades entre 28 a 35 anos. Estas pacientes apresentavam ligamentos proeminentes largos e veias ovarianas. As mesmas foram randomizadas em dois grupos para receber 500 mg da associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg) duas vezes ao dia por 4 meses ou placebo. A frequência e severidade dos sintomas foram avaliadas através de uma escala. Ao final do período de tratamento, a frequência e severidade dos sintomas pélvicos começaram a diminuir, com significativa redução ao final do tratamento ($4,2 \pm 1,4$ para $3,9 \pm 1,1$, $p < 0,005$) (BURAK et al, 2009).

Durante outro estudo com 20 pacientes com síndrome da congestão pélvica, as pacientes foram randomizadas para receberem a associação diosmina + hesperidina (450 + 50 mg) duas vezes ao dia ou placebo, por um período de 6 meses. O acesso a dor foi avaliado através de uma escala, onde 0 = sem dor e 6 = dor intensa. A partir do segundo mês de tratamento, já houve melhora da dor pélvica no grupo tratado em relação ao grupo controle ($p < 0,05$) (BURAK et al, 2009).

Dados de Segurança Pré-Clínicos

A administração oral aguda em camundongos, ratos e macacos de uma dose 180 vezes maior que a dose terapêutica em humanos não teve nenhum efeito tóxico ou letal e não causou nenhuma anormalidade comportamental, biológica, anatômica ou histológica. Estudos em ratos e coelhos não demonstraram nenhum efeito embriotóxico ou teratogênico. Não houve nenhuma alteração da fertilidade. Testes *in vitro* e *in vivo* não demonstraram nenhum potencial mutagênico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Venotônico e vasculoprotetor.

Farmacologia:

DIOHESP® exerce uma ação sobre o sistema vascular de retomo da seguinte maneira:

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

Efeitos Farmacodinâmicos:

- Relação dose-efeito:

A relação dose-efeito estatisticamente significativa foi comprovada para os seguintes parâmetros pletismográficos venosos: capacidade venosa, distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso. A faixa de dose-efeito ideal é obtida com a dose diária de 1000 mg de **DIOHESP®** na forma de comprimidos revestidos (Arniel, 1987).

Tempo para atividade:

O tempo para início da ação é de 2 horas após uma administração única de 1000 mg de **DIOHESP®** comprimidos com significativa diminuição ($p < 0,001$) para distensibilidade venosa e tempo de esvaziamento venoso quando comparado ao placebo (Amiel, 1985).

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a administração oral, a diosmina é rapidamente absorvida, sendo transformada pela flora intestinal em sua aglicona, a diosmetina. Aproximadamente metade de uma dose oral de 500 mg de diosmina é absorvida em 48 horas após a administração em humanos (estudo realizado em 12 voluntários sadios). A diosmetina é rapidamente e amplamente distribuída para os tecidos e possui um período de eliminação lento. O tempo para atingir a concentração máxima plasmática é de aproximadamente 1 hora após a administração. O metabólito predominante da diosmetina em humanos é o ácido 3-hidroxi-fenilpropionico, que é eliminado pela urina (WILLIAMSON & PERRY, 2003).

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIOHESP® não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para o uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Crise hemorroidária aguda:**

A administração de **DIOHESP®** para o tratamento sintomático da hemorroida aguda não substitui o tratamento específico de outros distúrbios anais e o seu uso deve ser feito por curto tempo. Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve-se proceder com um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

Idosos:

A posologia para o uso de **DIOHESP®** em idosos é a mesma utilizada para pacientes com menos de 65 anos.

Crianças:

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

PRECAUÇÕES:**Gravidez:**

Nenhum efeito teratogênico foi demonstrado em vários estudos e nenhum evento adverso foi reportado em humanos.

Um estudo aberto realizado com 50 mulheres com gestação entre 8 semanas antes do parto e até após 4 semanas do parto sofrendo de crise hemorroidária registrou 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 et al: Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 57 (1997) 145 -151.

Categoria 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 criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade:

Estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram efeito na fertilidade de ratos do sexo feminino e masculino.

Diabéticos:

A incidência de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes *melitus* tipo 2 é de aproximadamente duas vezes maior que na população não diabética. Desta forma, os níveis de glicose e colesterol foram monitorados em pacientes com diabetes (n=36) após a administração, duas vezes ao dia, da associação diosmina + hesperidina (500 mg) por 45 dias. Nenhum paciente reportou qualquer evento adverso após o tratamento e as funções hepática e renal estavam dentro dos valores normais estabelecidos. Além disso, houve uma diminuição da glicose sérica, do colesterol total e dos triglicerídeos. A associação diosmina e hesperidina demonstrou um ótimo nível de segurança (RISK & SABRIN, 2009).

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, **DIOHESP®** não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com a associação diosmina + hesperidina.

Entretanto, levando-se em consideração a extensa experiência pós comercialização do produto, nenhuma interação medicamentosa foi reportada até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O **DIOHESP®** tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características organolépticas: **DIOHESP®** é apresentado na forma de comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sem sulco e bege.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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: 2 comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

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: 6 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante três dias. E após este período, 2 comprimidos ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

No período pré-operatório de safenectomia, a posologia usual é: 2 comprimidos ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados durante 4 a 6 semanas ou de acordo com a prescrição médica.

No período pós-operatório de safenectomia, a posologia usual é: 2 comprimidos ao dia.

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

Na dor pélvica crônica, a posologia usual é: 2 comprimidos ao dia.

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

Os comprimidos de **DIOHESP®** podem ser 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

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, náusea 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 Quinke.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose com **DIOHESP®** foi reportado até o momento.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0535.0208

Registrado, produzido e comercializado por:

LABORATÓRIO GLOBO S.A.

Rodovia MG 424, km 8,8

São José da Lapa – MG

Cep: 33.350-000

www.globopharma.com.br

CNPJ: 17.115.437/0001-73

Indústria Brasileira

SIG – 0800 031 21 25

Serviço de Informações Globo

sig@globopharma.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de alteração da bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2019	0446233/19-5	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula devido à publicação de Registro do Medicamento.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
28/05/2019	0474871/19-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correções Ortográficas.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
04/07/2019	0590164/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/05/2019	0439710/19-0	1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	01/07/2019	Inclusão da apresentação de 450/50 mg com 60 comprimidos.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
15/05/2020	1498880/20-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização dos Dizeres Legais. - Inclusão do símbolo de marca registrada. - Correções ortográficas.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
23/04/2021	1553605/2-10	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC 406/2020.	VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
21/11/2022	4963210/22-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização dos Dizeres Legais e Logomarca.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.

29/05/2025	0731590/25-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização dos Dizeres Legais e adequação a RDC 768/2022	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.
NA	NA	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização em adequação à RDC 768/2022.	VP/VPS	Comprimido Revestido de 450/50 mg.