

DIOSMIN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos Revestidos

450 mg + 50 mg

900 mg + 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIOSMIN

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 450 mg + 50 mg: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 900 mg + 100 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Diosmin (450 mg + 50 mg) contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina 450 mg

Flavonoides expressos em hesperidina 50 mg

Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, povidona, álcool polivinílico, macrogol, talco, azul de indigotina 132 laca de alumínio, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de Diosmin (900 mg + 100 mg) contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina 900 mg

Flavonoides expressos em hesperidina 100 mg

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, povidona, sucralose, aroma de laranja, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, crospovidona e amidoglicolato de sódio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento das manifestações da doença venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores, tais como: varizes e varicosidades, edema e sensação de peso nas pernas, estados pré-ulcerosos, úlceras varicosas e úlceras de estase;
- Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia;
- 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

a) Doença venosa crônica dos membros inferiores^{1,2}

A eficácia e segurança de Diosmin foi avaliada em estudo de fase III, comparativo, randomizado, aberto, paralelo, envolvendo pacientes do sexo feminino, menopausadas, ou do sexo masculino, todos 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, com critérios que devem satisfazer a classificação CEAP de doença venosa C₂ (varizes de membros inferiores) ou C₃ (edema de origem venosa).

O estudo foi randomizado de forma aberta para comparação em um dos 3 grupos de estudo: Grupo A: pacientes neste grupo receberam tratamento com formulação comercial de diosmina e hesperidina na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias; Grupo B: pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias.

pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin 1 g sachê (metade de 1 sachê ao dia, por um total de 14 dias).

Os voluntários foram submetidos a uma visita de seleção e os incluídos, após 1 semana, foram então acompanhados por 2 semanas. Portanto, a duração total para o voluntário no estudo foi de 3 semanas.

Todos os pacientes foram submetidos à observação clínica nas visitas V-1, V0 e V1 (14 dias). Nessas 3 visitas foram realizados exames físicos completos e a circunferência das pernas dos pacientes foi medida em uma plataforma, da qual se projeta verticalmente uma régua graduada em centímetros, identificando-se pontos na perna a distâncias padronizadas da superfície plantar do paciente. Neste estudo, a circunferência da perna foi medida a 15 e a 35 centímetros da superfície plantar.

A dor referida pelo paciente foi avaliada através da Escala Visual Analógica em uma régua diagramada e milimetrada de 0 a 100 mm, sendo este último valor a intensidade considerada máxima.

Resultados: 94 pacientes foram randomizados e distribuídos aleatoriamente para um dos 3 grupos de tratamento: 31 no Grupo A, 31 no Grupo B e 32 no Grupo C. Dos 32 pacientes do Grupo C, 16 receberam sachês com sabor laranja/limão e 16 com sabor abacaxi.

Na análise de eficácia foram considerados os resultados das avaliações da pior perna de cada paciente. A pior perna foi selecionada segundo os seguintes critérios:

- Perna com maior classificação CEAP;
- No caso de mesma classificação nas duas pernas, a perna com maior pontuação na Escala Visual Analógica em V0;
- No caso de mesma classificação nas duas pernas e mesma pontuação na Escala Visual Analógica em V0, qualquer uma delas (os pacientes que se encaixaram nesse caso tinham mesma pontuação de EVA nas duas pernas em ambas as visitas).

Os resultados abaixo se referem às variações observadas na pior perna dos pacientes (tabela 1).

Tabela 1 – Escala Visual Analógica ao longo do estudo segundo o grupo de tratamento

Escala Visual Analógica	Grupo		
	A (n = 27)	B (n = 24)	C (n = 28)
V0 – média (dp)	72,1 (16,8)	74,4 (22,2)	63,6 (17,7)
V1 – média (dp)	29,9 (22,3)	27,4 (23,2)	26,9 (24,5)
Efeito de Tempo	p < 0,001		
Diferença entre V1 e V0			
média (dp)	-42,2 (23,4)	-47,0 (29,4)	-36,6 (22,1)
mediana	-45,0	-43,5	-32,5
Efeito de Grupo (V1 – V0)	p	Diferenças entre Grupos	
		média (ep)	IC _{95%}
A x B	1,000	4,8 (7,4)	[-10,1; 19,7]
A x C	1,000	-5,6 (6,1)	[-17,9; 6,7]
B x C	0,420	-10,3 (7,2)	[-24,7; 4,0]

Avaliação da dor pela EVA na pior perna: foi encontrada variação estatisticamente significativa entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p < 0,001), com reduções significantes nas pontuações.

Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na EVA avaliada na pior perna, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B (p = 1,000); A e C (p = 1,000) e B e C (p = 0,420).

Avaliação do edema pela medida da circunferência da pior perna na altura de 15 cm: foi encontrada variação estatisticamente significativa entre as avaliações de V0 e V1 nos grupos A e B (p = 0,001 e p = 0,004 respectivamente), com reduções significantes nas medidas.

No Grupo C a variação encontrada não se mostrou estatisticamente significativa (p = 0,070).

Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na medida da circunferência da pior perna na altura de 15 cm, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B (p = 0,309); A e C (p = 0,125) e B e C (p = 0,604).

Avaliação do edema pela medida da circunferência da pior perna na altura de 35 cm: foi encontrada variação estatisticamente significativa entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p = 0,001, p = 0,007 e p = 0,001 respectivamente para os Grupos A, B e C), com reduções significantes nas medidas (tabela 2).

Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na medida da circunferência da pior perna na altura de 35 cm, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B (p = 0,665); A e C (p = 0,898) e B e C (p = 0,593).

Tabela 2 – Medida de Circunferência da Perna na Altura de 35 cm ao longo do estudo segundo o grupo de tratamento

Circunferência da Perna - Altura de 35cm	Grupo		
	A (n = 27)	B (n = 24)	C (n = 28)
V0 – média (dp)	36,4 (4,0)	36,2 (3,9)	35,7 (3,7)
V1 – média (dp)	35,8 (4,0)	35,7 (3,9)	35,0 (3,9)
Efeito de Tempo	p = 0,001	p = 0,007	p = 0,001
Diferença entre V1 e V0			
média (dp)	-0,63 (0,79)	-0,54 (0,88)	-0,68 (0,86)
mediana	-1,0	-0,5	-1,0
Efeito de Grupo (V1 – V0)	p	Diferenças entre Grupos	
		média (ep)	IC _{95%}
A x B	0,665	-0,09 (0,23)	[-0,56; 0,38]
A x C	0,898	0,05 (0,22)	[-0,40; 0,50]
B x C	0,593	0,14 (0,24)	[-0,35; 0,62]

Conclusões: na avaliação da dor pela EVA na pior perna foi encontrada variação estatisticamente significativa entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo ($p < 0,001$), com reduções significantes nas pontuações. Portanto, demonstrando claramente uma melhora com os três tratamentos instituídos. Por outro lado, à comparação entre os grupos quanto à média de redução na EVA avaliada na pior perna, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, comprovando uma ação terapêutica semelhante entre as três formas de tratamento. O mesmo ocorreu quando foram comparadas as medidas de circunferência da perna nas alturas 15 e 35 cm. Houve uma melhora nos três grupos de tratamento e sem diferenças entre os três.

Em relação à segurança dos tratamentos instituídos nos três grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à ocorrência de eventos adversos na avaliação posterior ao início do tratamento. Não ocorreram durante o estudo eventos adversos sérios.

Quanto à avaliação clínica ao longo do estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes para os três grupos, o mesmo ocorreu quando comparados entre si. Também não ocorreram alterações significantes ao longo do estudo em relação aos resultados laboratoriais para todos os grupos.

Em metanálise de estudos avaliando a utilização oral da FFPM (fração flavonoica purificada micronizada) como terapia associada à compressão e cuidados locais comparada ao tratamento convencional (terapia compressiva e cuidados locais, sem uso de medicação) em pacientes com úlceras em membros inferiores, totalizando 723 pacientes classificados como CEAP 6, tendo como objetivo verificar a cicatrização das lesões num período de 6 meses, os resultados mostraram-se favoráveis à utilização da medicação em conjunto com os métodos não farmacológicos.

Na análise dos pacientes, os subgrupos foram divididos tanto com base na extensão da úlcera, como na sua duração e tempo de evolução da doença. Nos 616 pacientes em que houve seguimento por 6 meses, a cicatrização das úlceras ocorreu em 61,3% dos pacientes que receberam a FFPM associada ao tratamento convencional comparada a 47,7% no grupo controle, com a análise combinada indicando uma redução de risco relativo de 32% (IC 3-70%) em favor da terapêutica farmacológica.

Em relação ao tempo para cicatrização, a utilização da FFPM foi associada à redução significativa no prazo para cicatrização (16 versus 21 semanas. $P=0,0034$), com forte tendência estatística sendo observada após 8 semanas.

Quanto às características das lesões, as úlceras com 5-10 cm² ($n=1460$) mostraram-se com maior possibilidade de cicatrização com a utilização de FFPM (RRR 40%, IC 6-87%, $p=0,019$), não sendo observados efeitos significativos da medicação nos casos com úlceras maiores de 10 cm² ou menores que 5 cm².

Em relação ao tempo de evolução das ulcerações, foi observada uma maior cicatrização (44%, IC 6-97%) nos casos com evolução entre 6 e 12 meses ($n=136$).

b. Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia³⁻⁵

Em estudo que avaliou 245 pacientes com veias varicosas submetidos à cirurgia (flebectomia) unilateral, 200 pacientes foram tratados com 1000 mg/dia de diosmina micronizada por 2 semanas antes e 30 dias após o procedimento e o grupo controle ($n=45$) não recebeu medicação tanto no pré como no pós-operatório.

Foram avaliadas a severidade da dor através de escala visual analógica (0-10), a área de hemorragia subcutânea pela ressecção na região femoral da veia safena magna (escala de 0-12) e a sensação de peso e fadiga avaliados após 7,14 e 30 dias após o procedimento.

Os sintomas subjetivos e área de hemorragia subcutânea mostraram-se significativamente menores no grupo tratado com diosmina após 7 dias com tendência semelhante observada para a sensação de peso e fadiga das pernas, evidenciando melhor tolerabilidade à posição ortostática e ao exercício no pós-operatório.

Não houve diferenças estatisticamente significativas no período de seguimento, sobre os índices de qualidade de vida avaliados.

A utilização de diosmina sob forma micronizada no pré e pós-operatório de flebectomia auxiliou na redução da dor e reduziu a formação de hematomas subcutâneos, além de aumentar a tolerabilidade ao exercício no pós-operatório precoce.

Em estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, um grupo tratado com FFPM na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e outro grupo controle (pacientes não tratados). Os pacientes tratados com FFPM obtiveram uma maior redução da intensidade da dor e menor consumo de analgésicos no período pós-operatório, além de uma redução do tamanho dos hematomas e melhora dos sintomas associados à doença venosa crônica (diminuição do edema, câibras, fadiga dos membros inferiores e sensação de pernas pesadas).

Uma revisão sistemática foi conduzida, incluindo estudos clínicos randomizados e duplo-cegos que tiveram como intervenção o tratamento de FFPM na insuficiência venosa crônica (IVC), úlceras venosas e hemorroidas. Comparado com o placebo, o FFPM 500 mg duas vezes ao dia diminuiu significativamente a circunferência do tornozelo ou da panturrilha e melhorou os sintomas da IVC (dor, redução do edema e sensação de peso ou fadiga nos membros inferiores), além de parâmetros pletismográficos em dois estudos randomizados, duplo-cegos, com duração de

2 meses. Também atuou no tratamento de úlceras venosas, ajudando na cicatrização e na redução de sua recorrência.

c. Insuficiência venosa do plexo hemorroidário^{5,6}

Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com 90 pacientes por 7 dias, um grupo (n=49) recebeu FFPM, 6 comprimidos/dia por 4 dias seguidos de 4 comprimidos/dia por 3 dias e o outro grupo (n=41) recebeu placebo. Durante o sétimo dia de tratamento, havia uma diferença em favor do grupo da FFPM na evolução da dor, edema e sangramento. A eficácia global por pacientes e investigadores também foi a favor da FFPM. A pressão sanguínea, frequência cardíaca e parâmetros laboratoriais permaneceram dentro das taxas normais e não foram modificadas durante o estudo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos e apenas um paciente relatou desconforto gastrointestinal. A FFPM reduziu significativamente a dor e sangramento de pacientes com doença hemorroidária aguda. A tolerabilidade foi similar em pacientes que receberam a FFPM e os que receberam placebo. A FFPM pode ser considerada como uma gente efetivo e bem tolerado no tratamento de episódios agudos de hemorroidas.

Uma revisão sistemática foi conduzida, incluindo estudos clínicos randomizados e duplo-cegos que tiveram como intervenção o tratamento de FFPM na insuficiência venosa crônica (IVC), úlceras venosas e hemorroidas. Em comparação com o placebo, a duração e a intensidade dos sintomas individuais de hemorroidas internas agudas de graus 1 ou 2 melhoraram significativamente com o tratamento de 3 comprimidos de FFPM 500 mg duas vezes ao dia durante 4 dias e, depois, 2 comprimidos de FFPM 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias. Em um segundo estudo incluído na revisão sistemática, dois comprimidos de FFPM 500 mg por dia, durante 60 ou 83 dias, reduziram a frequência, a duração e a gravidade dos sintomas hemorroidais agudos, e melhoraram os sinais e sintomas globais de hemorroidas crônicas (recorrentes) em comparação com o placebo. FFPM também reduziu significativamente o risco de sangramento secundário após hemorroidectomia eletiva. FFPM apresentou um perfil de tolerabilidade semelhante ao do placebo.

d. Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia^{5,7-9}

Em estudo para avaliar a eficácia na melhora de sintomas após hemorroidectomia, 50 pacientes foram aleatoriamente designados para receber tratamento antibiótico e anti-inflamatório de rotina ou uma combinação de Fração Flavonoide Purificada Micronizada com tratamento antibiótico e anti-inflamatório idêntico. A evolução dos sintomas (dor, tenesmo, prurido e sangramento) no pós-operatório foi avaliada por meio de auto questionário dos pacientes. Cada sintoma foi pontuado em uma escala de gravidade graduada de 0 a 3, diariamente durante os primeiros três dias do pós-operatório imediato e depois em intervalos regulares (aproximadamente a cada 14 dias) até o pós-operatório no dia 60. Uma pontuação global para avaliação de cada sintoma pós-operatório e sangramento foi usada. A pontuação global para cada sintoma foi a soma das pontuações de cada paciente durante o período do estudo. Os sintomas pós-hemorroidectomia foram aliviados mais rapidamente no grupo da fração flavonoide purificada micronizada; durante os primeiros três dias de pós-operatório, a pontuação global para cada sintoma foi significativamente mais reduzida no grupo da fração flavonoide purificada micronizada. Os escores globais para cada sintoma são os seguintes: dor após 3 dias, 6,16 (DP = 1,9) no grupo controle vs. 3,48 (DP = 1,8) no grupo da fração flavonoide purificada micronizada (P <0,0001); tenesmo, 5,36 (DP = 1,8) no grupo controle vs. 1,48 (DP = 1,5) no grupo da fração flavonoide purificada micronizada (P <0,0001); prurido, 4,04 (DP = 1,9) no grupo controle vs. 1,84 (DP = 1,4) no grupo da fração flavonoide purificada micronizada (P <0,0001); sangramento, 4,4 (DP = 2,1) no grupo controle vs. 2,0 (DP = 1,3) no grupo da fração flavonoide purificada micronizada (P <0,0001). Uma diferença significativa (P <0,0001) entre os grupos também foi demonstrada em favor dos pacientes com fração de flavonoide purificada micronizada quando os escores globais foram calculados durante todo o período do estudo (60 dias).

Uma revisão sistemática foi conduzida, incluindo estudos clínicos randomizados e duplo-cegos que tiveram como intervenção o tratamento de FFPM na insuficiência venosa crônica (IVC), úlceras venosas e hemorroidas. Em comparação com o placebo, a duração e a intensidade dos sintomas individuais de hemorroidas internas agudas de graus 1 ou 2 melhoraram significativamente com o tratamento de 3 comprimidos de FFPM 500 mg duas vezes ao dia durante 4 dias e, depois, 2 comprimidos de FFPM 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias.

Em um segundo estudo incluído na revisão sistemática, dois comprimidos de FFPM 500 mg por dia, durante 60 ou 83 dias, reduziram a frequência, a duração e a gravidade dos sintomas hemorroidais agudos, e melhoraram os sinais e sintomas globais de hemorroidas crônicas (recorrentes) em comparação com o placebo. FFPM também reduziu significativamente o risco de sangramento secundário após hemorroidectomia eletiva. FFPM apresentou um perfil de tolerabilidade semelhante ao do placebo.

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 o medicamento FFPM 500 mg (diosmina + hesperidina micronizada), apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle que não foram tratados com FFPM 500 mg. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com FFPM 500 mg.

Estudo clínico cego e randomizado, foi realizado envolvendo 86 pacientes com indicação para procedimento cirúrgico devido ao critério de inclusão: estágio III e IV do quadro patológico de hemorroidas. Os pacientes envolvidos no estudo foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle) e os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tratados com o medicamento FFPM 500 mg (diosmina + hesperidina micronizada) apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos seguintes sintomas: dor, sangramento, peso e prurido após a realização da cirurgia do que no grupo controle de pacientes que não foram tratados.

e. Alívio da dor pélvica crônica associada à síndrome da congestão pélvica¹⁰⁻¹²

Em estudo clínico avaliando 85 mulheres com média de idade de 28 +/-4,6 anos, 65 mulheres eram portadoras de veias varicosas pélvicas e 20 tinham veias varicosas pélvicas e veias gonadais varicosas. Após o uso de FFPM 1000 mg/dia por oito semanas. Durante as semanas 2 e 4 de tratamento, observou-se redução na congestão pélvica em ambos os grupos e observou-se redução progressiva da dor nas semanas subsequentes apenas no grupo de mulheres com veias varicosas pélvicas no qual o diâmetro venoso mostrou-se estabilizado.

O efeito terapêutico do tratamento com FFPM foi investigado em pacientes com dor pélvica, quanto à sua ação nas veias dilatadas e na fisiopatologia da síndrome de congestão pélvica. Vinte mulheres (28-35 anos) com dor pélvica crônica foram diagnosticadas com a síndrome na laparoscopia. Dez mulheres foram randomizadas para receber 500 mg de FFPM duas vezes ao dia, durante seis meses, e dez mulheres um comprimido de vitamina para efeito placebo; elas foram cruzadas por mais seis meses. No final do terceiro mês, a frequência e a gravidade dos sintomas pélvicos diminuíram no grupo em tratamento com FFPM em comparação com o braço em pré-tratamento (placebo). As pontuações médias foram significativamente menores ao final de seis meses, respectivamente, $p < 0,05$. O tratamento com FFPM reforçou sua atuação como agente venomimético que regula o tônus circulatório do sistema venoso, aumentando farmacologicamente o tônus venoso, podendo assim restaurar a circulação pélvica e aliviar a sintomatologia pélvica.

Em uma revisão de estudos clínicos (estudo clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, envolvendo 10 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva e estudo clínico envolvendo 20 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva) demonstrou que pacientes tratadas com FFPM na dose diária de 1000mg apresentaram melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com FFPM quando comparadas com pacientes tratadas com placebo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strefezza EF, et.al. Estudo comparativo das formulações diosmina/hesperidina comprimidos e sachet no tratamento da dor e edema dos membros inferiores da doença venosa crônica. Revista Brasileira de Medicina 2010;67(2).
2. Coleridge-Smith P, Lock C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg.2005;30:198-208.
3. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV, et.al. Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). Angiol Sosud Khir.2007;13(2):47-55.
4. Veverková L. et al. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon® 500mg to postoperative symptoms. Phlebolympology 2006; 13: 193-199.
5. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. Drugs. 2003;63(1):71-100.
6. Jiang MZ., Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. Current Medical Research and Opinion.2006;22(8):1141-1147.
7. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized,controlled, clinical trial. Dis Colon Rectum.2004 May;47(5):704-10.
8. Colak T, et al. Micronized Flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. Surgery Today 2003; 33: 828-832.
9. Ba-bai-ke-re M. A. et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. W11;17:1448-1456.
10. Gavrilov SG, et.al. Micronized Purified Flavonoid Fraction in the treatment of pelvic pain associated with pelvic varicose veins. Phlebolympology.2005;22(2):76-81.
11. Simsek M, Burak F, Taskin O. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial. Clin Exp Obstet Gynecol. 2007;34(2):96-8.
12. Burak F. et al. Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500 mg: a review. Phlebolympology 2009; 16(3): 290-294.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As ações da FFPM se dão de forma múltipla e em diferentes níveis, englobando tanto as alterações circulatórias como as alterações celulares, microcirculatórias e endoteliais. As principais ações da FFPM podem ser destacadas nas suas diferentes vias de atuação:

Sistema Venoso: A combinação da elevação da pressão venosa, distorção valvular e irregularidades da parede venosa com estase e esvaziamento inadequado das veias são características anátomo-funcionais da DVC, sendo o refluxo o mecanismo básico pelo qual é mantida tanto a elevação da pressão venosa como a estase observada na microcirculação. A progressão dessa sequência de eventos leva à redução do *shear stress*, liberação de fatores inflamatórios e disfunção endotelial. Diversos estudos clínicos realizados com a FFPM demonstraram seus efeitos na redução da distensibilidade venosa e na capacitância venosa, além de aumentar o tônus venoso pelo prolongamento da atividade da noradrenalina parietal, contribuindo para reduzir o refluxo e reduzir o desencadeamento das reações inflamatórias subsequentes.

- a) Efeitos hemorreológicos: entre os principais efeitos hemorreológicos da FFPM, destacam-se a redução da hipoxemia venosa, o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo e a redução do empilhamento celular e da agregação dos glóbulos vermelhos com diminuição da hiperviscosidade. Em consequência, ocorre a melhora da oxigenação tecidual, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar.
- b) Ações sobre a microcirculação: na microcirculação, a FFPM reduz a hipermeabilidade capilar e a filtração capilar anormalmente elevada, aumentando a capacitância e melhorando a hiperatividade capilar.
- c) Sistema linfático: no sistema linfático, estudos com a FFPM demonstraram sua ação no aumento da contratilidade e na melhora da drenagem do sistema linfático, além de reduzir a concentração proteica tecidual e pressão intra linfática. A redução da pressão linfática proporciona o aumento do número de capilares linfáticos funcionantes.
- d) Resposta inflamatória: a interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a DVC, com estudos prévios tendo demonstrado a redução da ativação leucocitária na fase de reperfusão após isquemia. A FFPM atua na inibição da síntese de prostaglandinas e de radicais livres, inibindo a ativação, empilhamento e migração leucocitários. A diminuição da ativação leucocitária também é associada à menor ativação plaquetária e do sistema complemento e à redução da injúria endotelial, tendo sido comprovada em modelos animais a redução da liberação do CD62L e a redução dos níveis leucocitários de moléculas solúveis de adesão intercelular (ICAM-1) e vascular (VCAM-1) e a diminuição do nível plasmático do fator de crescimento endotelial (VEGF).
- e) Ação anti oxidativa: estudos preliminares realizados em modelos animais já haviam demonstrado a inibição da adesão leucocitária induzida por oxidação no processo de isquemia-reperfusão de maneira similar a agentes antioxidantes de ação comprovada, como o alfa-tocoferol. Em estudo com modelo animal utilizando diosmina-hesperidina em ratos tratados com tioacetamida por 30 dias, observou-se efeito não significativo de aumento na concentração hepática de ferro e zinco com decréscimo na concentração de cobre, com redução da capacidade oxidativa e da atividade da superóxido dismutase hepática H₂O₂-OCl (-)-mieloperoxidase.

f) Resumo das propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

A diosmina é rapidamente transformada pela flora intestinal após a administração oral e é absorvida sob sua forma aglicona, a diosmetina. Aproximadamente metade de uma dose oral de 500 mg de FFPM marcada foi absorvida no período de 48 horas de administração. Estudos avaliando a absorção de partículas micronizadas de diosmina mostram significativo aumento na absorção em relação à diosmina não micronizada (57,9% VS 32,7% durante o período de 0-168 horas). A diosmetina tem rápido período de distribuição seguida por um período de eliminação lenta. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima de diosmetina é de 1 hora e a concentração plasmática começa a declinar após 2 horas, sendo a droga ainda detectável após 48 horas. O volume médio de distribuição é de 62L indicando uma extensa captação tecidual.

Metabolismo e eliminação

A diosmetina é rápida e extensivamente degradada em ácidos fenólicos ou derivados conjugados glicínicos, os quais são eliminados na urina. O metabólito predominante é o ácido 3-hidroxifenilpropionico o qual é eliminado em sua maioria na forma conjugada. Outros metabólitos encontrados em pequenas proporções são o ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzóico, o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético e o ácido 3,4-diidroxibenzóico. Possíveis metabólitos não identificados podem ter ação farmacológica ativa.

A eliminação da forma micronizada de diosmina é relativamente rápida com cerca de 34% da dose administrada sendo excretada pela urina e fezes nas primeiras 24 horas e 86% dentro das primeiras 48 horas. As formas não metabolizadas de diosmina e diosmetina não são excretadas na urina e a excreção cumulativa da dose na urina e fezes é de 100% (109 +/-23% 0-168 horas). Aproximadamente metade da dose é eliminada pelas fezes como diosmina e diosmetina não modificados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Diosmin é contraindicado por pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso de Diosmin em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Crise hemorroidária aguda

A administração de Diosmin para o tratamento sintomático de crise hemorroidária aguda não substitui o tratamento específico e seu uso deve ser feito por um curto tempo. Caso os sintomas não regredam rapidamente ou se agravem, o tratamento deve ser revisto.

Gravidez e lactação

Embora os estudos realizados em animais de laboratório não tenham demonstrado toxicidade em relação às funções de reprodução, não há avaliação em humanos, portanto, o uso do produto em gestantes e lactantes deverá ser cauteloso, considerando risco/benefício.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

A quantidade de dados relacionada ao uso da fração flavonoide purificada micronizada (FFPM) durante a gravidez é limitada. Estudos clínicos realizados em mulheres grávidas, no último trimestre de gestação, e com quadro de crise hemorroidária, avaliaram o uso da FFPM, a qual foi considerada eficaz e segura nesta fase gestacional.

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

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

Efeito na capacidade dirigir veículos e operar máquinas

Apesar de não haver estudos específicos avaliando o efeito da fração de flavonoides sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas, baseando no mecanismo de ação e perfil de segurança, este medicamento não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há descrição na literatura de interações medicamentosas com as substâncias ativas do produto Diosmin.

Não há referências a restrições de uso do produto junto com alimentos.

Não há informação sobre alterações de exames laboratoriais pelas substâncias ativas do produto Diosmin.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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:

Diosmin (450 mg + 50 mg): comprimidos revestidos oblongos, lisos, de revestimento na cor rosa e núcleo de cor bege.

Diosmin (900 mg + 100 mg): comprimidos revestidos oblongos, de coloração rosa, com vinco em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A via de administração de Diosmin é oral.

O uso de Diosmin por via de administração não recomendada pode acarretar riscos de reações desagradáveis e falta de efeito clínico.

a. Doença venosa crônica, a posologia usual é:

Diosmin (450 mg + 50 mg): 2 comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e outro a noite;

Diosmin (900 mg + 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.

b. Insuficiência venosa do plexo hemorroidário, a posologia usual é:

Diosmin (450 mg + 50 mg): 6 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida 4 comprimidos, ao dia durante três dias. E após 2 comprimidos ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica;

Diosmin (900 mg + 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.

c. Pré-operatório e pós-operatório de safenectomia, a posologia usual é:

Diosmin (450 mg + 50 mg): 2 comprimidos ao dia;

Diosmin (900 mg + 100 mg): 1 comprimido ao dia;

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

d. Pós-operatório de hemorroidectomia, a posologia usual é:

Diosmin (450 mg + 50 mg): 6 comprimidos ao dia durante três dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias;

Diosmin (900 mg + 100 mg): 3 comprimidos ao dia durante três 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.

e. Dor pélvica crônica associada à síndrome da congestão pélvica, a posologia usual é:

Diosmin (450 mg + 50 mg): 2 comprimidos ao dia;

Diosmin (900 mg + 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos dermatológicos

Eczema e pitíriase rósea têm sido reportados após administração oral da diosmina, sem frequência conhecida. Esses efeitos regredem completamente após descontinuação da diosmina.

Efeitos gastrintestinais

Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como náusea, dor abdominal, dispepsia e diarreia foram verificadas.

Casos sem frequência conhecida de vômito e dor epigástrica têm sido reportados após administração oral da diosmina.

Efeitos musculoesqueléticos

Reações comuns (> 1% e < 10%) como mialgia foram reportadas.

Efeitos neurológicos

Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como cefaleia, insônia e sonolência foram verificadas.

Sintomas como tontura, vertigem, ansiedade e fadiga têm sido reportados (sem frequência conhecida) seguindo dose terapêutica oral da diosmina.

Em estudo clínico comparativo realizado com Diosmin e duas formulações de diosmina e hesperidina (comprimidos de 500 mg para uso duas vezes ao dia e sachê 1000 mg uma vez ao dia), não houve diferenças estatisticamente significantes para os três grupos, o mesmo ocorreu quando comparados entre si. Também não ocorreram alterações significantes ao longo do estudo em relação aos resultados laboratoriais para todos os grupos. Foi relatada a ocorrência de dor esquelética em 1 caso (3,2%) e outros eventos adversos provavelmente não relacionados a medicação como resfriado e infecção de trato urinário com frequência semelhante.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de diosmina e hesperidina. Em razão de essas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal com a exposição à droga: Tinido, alopecia, esteatose hepática, espasmos musculares, visão turva, queda, infarto agudo do miocárdio, palpitações, taquicardia, apetite diminuído, deficiência de vitamina D, hipercolesterolemia, hiperglicemia, trombocitopenia, parestesia, sensação de ardor, síncope, tremor, hemorragia vaginal, boca seca, disgeusia, alteração da cor das fezes, flatulência, sangue nas fezes, constipação, cromatúria, disúria, dor renal, hematúria, poliúria, dispneia, peso aumentado, sinusite, nervosismo, arrepios, astenia, dor torácica, edema, mal-estar, pirexia, sensação de ardor, sensação de calor, hematoma, hipertensão, hipotensão, vasodilatação.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem com Diosmin. Com base em relatos ocorridos com outras formulações de diosmina/hesperidina, 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). O manejo clínico é a conduta recomendada para estes casos.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0248

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos – SP ou Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da 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
27/05/2025	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA		VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
11/02/2025	0189071/25-7	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/07/2023	0741272/23-0	1662 - ESPECÍFICO - Inclusão de Indicação Terapêutica	27/01/2025	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg

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
							VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
12/07/2024	0953567/24-9	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2024	0530233/24-1	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise		III.DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
12/12/2022	5040679/22-0	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP CORREÇÃO DA FORMATAÇÃO DO PDF	VP	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
26/10/2022	4868042/22-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS COMPOSIÇÃO (correção)	VPS	Comprimidos revestidos 900 mg + 100 mg

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
23/07/2021	2873315/21-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
04/08/2020	2571430/20-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2028	0959781/18-6 e 0959814/18-6	10492- ESPECÍFICO - Alteração de local de fabricação do fármaco	30/01/2020	VPS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
28/07/2020	2476578/20-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2194334/20-6	10141 – ESPECÍFICO – Inclusão de local de embalagem primária		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
17/02/2017	0269169/17-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg

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
30/6/2014	0511784/14-4	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/6/2014	0511784144	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
17/04/2014	0334958/15-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	0334958/15-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg