



DIOPLEX DH

Kley Hertz Farmacêutica S.A.

Comprimidos

diosmina + hesperidina

450 mg + 50 mg

DioPlex dh

diosmina + hesperidina

Comprimidos**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 450 mg + 50 mg.

Embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

Fração flavonoica purificada, sob forma de:

diosmina 450 mg

flavonoides (expressos em hesperidina) 50 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAIS DA 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 dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia;
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS E EFICÁCIA

- Eficácia no tratamento da insuficiência venosa crônica dos membros inferiores:

Em estudo duplo-cego placebo controlado incluindo 160 pacientes (134 mulheres e 26 homens), a eficácia da fração purificada micronizada dos flavonóides (MPFF) na dose diária de 1000 mg 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 da perna. Desde o primeiro mês, a intensidade máxima dos sintomas foi significativamente reduzida do grupo da fração micronizada purificada dos flavonóides comparado ao grupo placebo, sem eventos adversos significativos.

Um estudo multicêntrico, internacional, com duração de até 2 anos, envolvendo 5052 pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (pelos critérios da Classificação Clínica CEAP), foram divididos em dois grupos, com ou sem refluxo venoso. Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com dose diária de 1000 mg de fração purificada micronizada dos flavonóides (MPFF) por até 6 meses. Durante o tratamento, todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma melhora significativa, sobretudo no grupo sem refluxo venoso. A avaliação do índice de Qualidade de Vida também apresentou melhora em ambos os grupos. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações na classificação CEAP. A melhora clínica contínua foi observada não só pelo período dos 6 meses de tratamento como também após o mesmo, assim como melhora progressiva dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes.

Em estudo aberto, multicêntrico, controlado, randomizado, 140 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica e úlcera de perna foram divididos em dois grupos, tratamento de compressão associado a medicamento tópico; e este tratamento associado à fração purificada micronizada de flavonoides (MPFF) na dose diária de 1000 mg, por 24 semanas. O percentual de pacientes com úlcera de perna cicatrizada ao término do período de tratamento foi significativamente maior no grupo tratado com os flavonoides ($p < 0,05$).

- Eficácia no tratamento da insuficiência venosa do plexo hemorroidário:

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 90 pacientes com crise hemorroidária aguda foram divididos em dois grupos para serem tratados por sete dias com placebo ou fração purificada micronizada dos flavonóides (MPFF) na dose de 3000 mg ao dia por 4 dias seguido de 2000 mg ao dia por mais 3 dias. Os critérios de gravidade dos sinais e sintomas foram pontuados em uma escala de 0 a 4 nos dias 0, 4 e 7 (dor, edema, sangramento, prolapso, prurido, secreção de muco). Foi observado no D4 uma melhora significativa no grupo tratado em relação a

sangramento e prolapso. Estes resultados foram ainda mais pronunciados no D7, com uma melhora significativa da dor ($p=0,001$), sangramento, prolapso e prurido ($p<0,05$). A avaliação global do tratamento relatada pelo grupo que recebeu MPFF (tanto feita pelo paciente quanto pelo médico) em comparação com o placebo foi considerada boa ou excelente em sua maioria (75,6% versus 39%, com $p=0,006$, e 75,5% versus 39%, com $p=0,007$ respectivamente). A droga apresentou um perfil de tolerabilidade e de eventos adversos semelhante ao placebo.

- Eficácia no alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia:

A fim de avaliar a intensidade da dor pós-operatória de safenectomia da veia safena magna, foi realizado um estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes divididos em dois grupos: placebo ou tratamento com MPFF, na dose diária de 1000 mg, por 28 dias (início 14 dias antes da cirurgia até 14 dias após o procedimento). Foram avaliados parâmetros de dor (escala visual analógica – EVA), questionário de qualidade de vida, anotações diárias do paciente, tamanho do hematoma no pós-operatório, consumo de analgésicos e presença de outros sintomas e sinais relacionados ao quadro. Os pacientes do grupo tratados 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 ($p<0,001$) e melhora dos sintomas associados à doença venosa crônica (diminuição do edema, câimbras, fadiga dos membros inferiores e sensação de pernas pesadas).

Foi realizado um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, envolvendo 245 pacientes com indicação cirúrgica de safenectomia para se comparar a intensidade de dor no pós-operatório (pela escala analógica de dor – EVA), assim como tamanho de hematoma e qualidade de vida. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo que um ($n=45$) recebeu placebo e o outro ($n=200$), recebeu 1000 mg ao dia de diosmina + hesperidina. O tratamento foi iniciado 14 dias antes do procedimento cirúrgico, persistindo por 30 dias após o mesmo. Os sintomas e a qualidade de vida foram avaliados no 7º, 14º e 30º dias pós-operatório. Os pacientes tratados obtiveram uma redução na intensidade da dor pós-operatória, redução dos hematomas pós-operatórios ($p<0,05$) e tempo de absorção dos mesmos, além de um aumento da tolerância ao exercício no período pós-cirúrgico.

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

Com a finalidade de avaliar o efeito do MPFF na dor no pós-operatório de hemorroidectomia, foram avaliados 112 pacientes em um estudo clínico prospectivo, onde foram randomizados para receber 1500 mg de MPFF duas vezes ao dia por 3 dias, seguido de 1000 mg duas vezes ao dia por 4 dias, ou placebo. A conclusão do estudo foi que o uso do MPFF após a hemorroidectomia foi capaz de reduzir a severidade da dor, o consumo de analgésicos intramuscular, além de reduzir o tempo de internação do paciente ($p=0,001$) e uma maior satisfação por parte do mesmo ($p=0,001$). Não foram evidenciados efeitos colaterais no grupo que recebeu a medicação.

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

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 diosmina + hesperidina na dose diária de 1000 mg apresentaram melhora na frequência e gravidade da dor pélvica, a partir do segundo mês de tratamento com diosmina + hesperidina quando comparadas com pacientes tratadas com placebo (vitaminas).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas:

DIOPLEX DH é um agente venotônico e vasculoprotetor.

Propriedades farmacodinâmicas:

- Efeitos no tônus venoso:

Através do aumento do tônus venoso e conseqüentemente redução da capacitância venosa, distensibilidade e estase, DIOPLEX DH reduz a hiperpressão venosa presente em pacientes com insuficiência venosa crônica.

- Efeitos na microcirculação:

DIOPLEX DH atua reduzindo a expressão de algumas moléculas de adesão endoteliais e conseqüentemente inibe a ativação, migração e adesão de leucócitos, o qual leva a uma redução na liberação de mediadores inflamatórios e com isso uma redução na hipermeabilidade capilar.

- Efeitos ao nível linfático:

À nível linfático, DIOPLEX DH atua aumentando o fluxo e a drenagem linfática, o qual leva a uma redução do edema.

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração oral de ¹⁴C-diosmina radiomarcada em 12 voluntários saudáveis, observou-se que há uma rápida absorção pela mucosa digestiva, sendo a diosmina transformada em diosmetina. A diosmetina apresenta uma rápida distribuição seguida de uma lenta eliminação, tendo uma meia-vida de eliminação de 11 horas com excreção essencialmente fecal (80%) e urinária de aproximadamente 14%. A diosmetina apresenta uma forte metabolização, sendo rapidamente e extensivamente, degradada a ácidos fenólicos.

O tempo para início da ação é de 1 hora após a administração única de 1000 mg de diosmina + hesperidina, com aumento do tônus venoso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com histórico de hipersensibilidade (alergia) à diosmina e/ou hesperidina ou qualquer um dos componentes da fórmula não deve fazer uso do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crise hemorroidária aguda: A administração de DIOPLEX DH para o tratamento sintomático da hemorróida aguda não substitui o tratamento específico de outros distúrbios anais e seu uso deve ser feito por curto período de tempo (7 dias). Como dose de manutenção, recomenda-se 2 comprimidos ao dia por 3 meses ou conforme orientação médica. Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve se proceder a um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

Idosos: As mesmas recomendações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos.

Crianças: DIOPLEX DH não se destina ao uso em crianças. **O medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

Nenhum estudo foi encontrado sobre o efeito da fração micronizada purificada de flavonoides (diosmina + hesperidina) na habilidade de dirigir e operar máquinas. Contudo, baseado no perfil de segurança global da fração flavonóica, DIOPLEX DH não afeta a capacidade de dirigir e operar máquinas.

PRECAUÇÕES:

Gravidez:

Em um estudo aberto realizado com 50 gestantes com crise hemorroidária aguda, realizado entre 8 semanas antes do parto e 30 dias após o parto, indicou uma redução dos sintomas agudos de hemorróida a partir do 4º dia de tratamento em 53,6%. O tratamento foi bem aceito e não afetou a gravidez, o desenvolvimento fetal, o peso do neonato, seu crescimento e amamentação materna.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:

Não existem dados sobre a passagem da associação diosmina + hesperidina para o leite materno. Sendo assim, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Fertilidade:

Estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram efeito na fertilidade de ratos de ambos os sexos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi documentada nenhuma interação medicamentosa para a associação diosmina + hesperidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

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.

ASPECTO FÍSICO:

DIOPLEX DH é um comprimido oblongo de cor bege-amarelado.

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

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores, a posologia usual é de:

- DIOPLEX DH: 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.

- Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário, a posologia usual é de:

DIOPLEX DH: 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.

- Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia.

- Alívio dos sinais e sintomas pré-operatório de safenectomia,

a posologia usual é de:

DIOPLEX DH: 2 comprimidos ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados pelo menos 14 dias antes da cirurgia ou de acordo com prescrição médica.

- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatório de safenectomia, a posologia usual é de:

DIOPLEX DH: 2 comprimidos ao dia;

Os comprimidos devem ser administrados pelo menos 14 a 30 dias após a cirurgia ou de acordo com prescrição médica

- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia, a posologia usual é de:

DIOPLEX DH: 6 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias.

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

- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica (PCS), a posologia usual é de:

DIOPLEX DH: 2 comprimidos ao dia.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Há poucas reações adversas relatadas nas literaturas em relação ao uso de diosmina + hesperidina. Podem ocorrer problemas de ordem gastrointestinal como: dor abdominal, desconforto gástrico, dor epigástrica, náusea e dispepsia.

Também foram relatados problemas de origem autossômica, como: insônia, sonolência, vertigem, dor de cabeça, cansaço, ansiedade, câimbras, palpitações e hipotensão.

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

10. SUPERDOSE

Não foram relatados, até o momento, sintomas relacionados à superdose de diosmina + hesperidina. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0689.0206

Registrado e produzido por:

KLEY HERTZ FARMACÊUTICA S.A.

Rua Comendador Azevedo, 224 – Porto Alegre - RS.

CNPJ nº 92.695.691/0001-03 – Indústria Brasileira

www.hertzfarma.com.br – SAC: 0800 704 9001

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/06/2021.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	450 MG + 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30 450 MG + 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 60
30/11/2021	4714337/21-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/06/2020	1810554/20-8	1577 - ESPECÍFICO - Registro de Medicamento	28/06/2021	-	VP/VPS	450 MG + 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30 450 MG + 50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 60