

**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 saudáveis, 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 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**

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<sup>®</sup>**

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<sup>®</sup> 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 sérios<sup>1</sup>.

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 <sup>2</sup>. 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 <sup>1</sup>. 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) <sup>3</sup> 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 <sup>4</sup>. 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<sup>5,6</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg): 1 envelope ao dia, de preferência pela manhã.

O uso de DIOeH<sup>®</sup> (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