

DIOVASES

EMS S/A

diosmina + hesperidina

500 mg e 1000 mg

comprimido revestido

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIOVASES

(diosmina + hesperidina)

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos.

Comprimido revestido de 1000 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

diosmina.....450 mg

flavonoides expressos em hesperidina50 mg

excipientes q.s.p*..... 1 com rev

*dióxido de silício, crospovidona, laurilsulfato de sódio, povidona, celulose microcristalina silicificada, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 1000 mg contém:

diosmina..... 900 mg

flavonoides expressos em hesperidina 100 mg

excipientes q.s.p*.....1 com rev

*dióxido de silício, crospovidona, laurilsulfato de sódio, povidona, celulose microcristalina silicificada, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Referência bibliográfica: 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 double-blind, placebo-controlled study. *Phlebology* 1994; 9: 67-70.

Um estudo multicêntrico internacional envolvendo 5052 pacientes com duração de 2 anos, com pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (C0s – C4 – Classificação Clínica CEAP) com ou sem refluxo venoso, divididos em grupos, placebo e grupo de tratamento ativo. O tratamento ativo consistiu na administração da fração purificada micronizada de flavonóides na dose diária de 1000mg. Durante o tratamento com a fração purificada micronizada de flavonóides todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma forte melhora, sobretudo no grupo com refluxo venoso, em comparação ao outro grupo. A avaliação do índice de Qualidade de Vida foi significativamente melhorada independente do grupo, com ou sem refluxo venoso. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações significativas na classificação CEAP, i.e., de estágios mais severos para estágios mais leves. A melhora clínica contínua acompanhou o período de tratamento durante 6 meses, com melhora progressiva também dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes.

Referência bibliográfica: Jantet, G.: Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002; 51 (1): 245-256.

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 flavonóides na dose diária de 1000mg por 24 semanas. O percentual de pacientes com úlcera de perna cicatrizada ao término do período de tratamento foi definitivamente maior no grupo tratado com os flavonóides.

Referência bibliográfica: Glinski, W: The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: An open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14 (4):151-157

- Eficácia no tratamento da insuficiência venosa do plexo hemorroidário

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 90 pacientes (49 no grupo fração micronizada de flavonóides e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000 mg de fração micronizada de flavonóides diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000 mg de fração micronizada de flavonóides diariamente durante 3 dias (Jiang, 2006). 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 em D4 foi significativamente melhor no grupo da fração micronizada de flavonóides, com melhora da dor ($p = 0,01$) e do sangramento ($p = 0,01$). Estes resultados foram ainda mais pronunciados em D7, com uma melhora significativa nos seguintes parâmetros: dor ($p < 0,001$), edema ($p = 0,01$), sangramento ($p = 0,02$), e tenesmo ($p = 0,02$). A eficácia global do tratamento avaliada pelo paciente foi considerada como muito boa ou boa em 75.6% dos pacientes no grupo da fração micronizada versus 39% dos pacientes no grupo placebo ($p = 0.007$). A avaliação dos investigadores alcançou uma eficácia muito boa ou boa em 75.5% dos pacientes no grupo da fração de flavonóides versus 39% no grupo placebo ($p = 0,006$).

Referência bibliográfica: Jiang Z. M., Cao J. D. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal epidoses. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22.

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

Estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, com 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com fração micronizada de flavonóides na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com fração micronizada de flavonóides). Os pacientes tratados com a fração micronizada de flavonóides 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, câimbras, fadiga dos membros inferiores e sensação de pernas pesadas).

Referência bibliográfica: Veverková L., Jedlicka, V.; Wechsler, J.; Kalac, J. Analysis of the various procedures used in great saphenous flav surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon® 500mg to postoperative symptoms. *Phlebology* 2006; 13: 193-199.

Estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, envolvendo 245 pacientes com indicação cirúrgica para a extirpação da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, grupo tratado com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório de safenectomia e grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia obtiveram uma redução da intensidade da dor pós-operatória, redução dos hematomas pós-operatórios, aceleração da reabsorção dos hematomas e aumento da tolerância ao exercício no período pós-operatório.

Referência bibliográfica: Pokrovsky A.V, Saveljev, V. S.; Kirienko, A. I.; Bogachev, V. Y.; Zolotukhin, I. A.: Stripping of the great saphenous flav under micronized purified flavonoid under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE). *Phlebology* 2008; 15(2): 45-51.

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

Referência bibliográfica: Colak T, Akca, T.; Dirlik, M.; Kanik, A.; Dag, A.; Aydin, S.: Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. *Surgery Today* 2003; 33: 828-832.

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 diosmina + hesperidina micronizada 500 mg 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 com 500 mg de diosmina + hesperidina micronizada.

Referência bibliográfica: Ba-bai-ke-re, M.; Huang, H.; Re, W.; Fan, K.; Chu, H.; Ai, E.; Li-Mu, M.; Wang, Y.; Wen, H. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. World J Gastroenterol 2011; 17: 1448-1456.

- 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).

Referência bibliográfica: Burak F.; Gunduz, T.; Simsek, M.; Taskin, O.: Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500 mg: a review. Phlebology 2009; 16(3): 290-294.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas:

DIOVASES é um agente venotônico e vasculoprotetor.

Propriedades farmacodinâmicas:

- Efeitos no tônus venoso

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

- Efeitos na microcirculação

DIOVASES atua reduzindo a expressão de algumas moléculas de adesão endoteliais e consequentemente 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, DIOVASES 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 1000mg 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 devem fazer uso do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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 DIOVASES 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). Se os sintomas não desaparecerem rapidamente, deve se proceder a um exame proctológico e o tratamento deve ser revisto.

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

Crianças: DIOVASES 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, DIOVASES não afeta a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Em um estudo aberto realizado com 50 gestantes com crise hemorróidária 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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 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.

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

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

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

Aspecto físico:

DIOVASES 500 mg: Comprimidos revestidos na cor salmão, oblongo, biconvexo e liso.

DIOVASES 1000 mg: Comprimidos revestidos na cor salmão, oblongo, biconvexo e monosssectado.

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:

DIOVASES 500 mg: 2 comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

DIOVASES 1000 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.

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

DIOVASES 500 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.

DIOVASES 1000 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.

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

DIOVASES 500 mg: 2 comprimidos ao dia.

DIOVASES 1000 mg: 1 comprimido 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:

DIOVASES 500 mg: 2 comprimidos ao dia.

DIOVASES 1000 mg: 1 comprimido 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:

DIOVASES 500 mg: 6 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias.

DIOVASES 1000 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.

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

DIOVASES 500 mg: 2 comprimidos ao dia.

DIOVASES 100 0mg: 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 pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como todos os medicamentos, DIOVASES pode causar eventos adversos, porém nem todos os pacientes irão apresentá-los.

Os seguintes eventos adversos foram reportados e estão classificados usando a seguinte frequência: muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Diarréia, dispepsia (indigestão), náusea e vômitos.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Colite (inflamação do intestino).

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Tontura, dor de cabeça, mal estar, rash cutâneo (erupções avermelhadas), prurido (coceira) e urticária (erupção cutânea).

Reações com frequência desconhecida:

- Dor abdominal, edema de face isolada, lábios e pálpebras. Excepcionalmente edema de Quincke (tal como inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir).

Se algum dos eventos adversos se tornar sério, ou se você notar algum evento adverso não listado nessa bula, favor informar o seu médico ou farmacêutico.

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.

III – DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº. 1.0235.1344

Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina

CRF - SP 22.234

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP/ CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800-019 19 14

www.ems.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/05/2021.



Bula-prof- 420503-EMS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
04/05/2020	1378833/20-7	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2019	0643357/19-0	1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	13/04/2020	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. Comprimido revestido de 1000 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
27/01/2021	0352602/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. Comprimido revestido de 1000 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
NA	NA	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/02/2021	0750875/21-1	1989 - SIMILAR - Alteração de nome comercial	26/04/2021	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. Comprimido revestido de 1000 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar