DIOSMIN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
450 mg + 50 mg
900 mg + 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIOSMIN

diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

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

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina .....450 mg

Flavonoides expressos em hesperidina .....50 mg

Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, manitol, Opadry II, povidona, vermelho Ponceau 4R laca de alumínio (corante) e azul de indigotina laca de alumínio (corante).

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

Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina .....900 mg

Flavonoides expressos em hesperidina .....100 mg

Excipientes: crospovidona, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, sucralose, aroma de laranja, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, povidona, vermelho Ponceau 4R laca de alumínio (corante) e azul de indigotina 132 laca de alumínio (corante).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Diosmin é destinado ao tratamento das manifestações da doença venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores, tais como: varizes e varicosidades, edema e sensação de peso nas pernas, estados pré-ulcerosos, úlceras varicosas e úlceras de estase. Diosmin é indicado no tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de Diosmin foi avaliada em estudo de fase III, comparativo, randomizado, aberto, paralelo, envolvendo pacientes do sexo feminino, menopausadas, ou do sexo masculino, todos portadores de varizes de membros inferiores e de dor característica de insuficiência venosa crônica, também podendo ser portadores de edema de membros inferiores de origem venosa, com critérios que devem satisfazer a classificação CEAP de doença venosa C_2 (varizes de membros inferiores) ou C_3 (edema de origem venosa).

O estudo foi randomizado de forma aberta para comparação em um dos 3 grupos de estudo: Grupo A: pacientes neste grupo receberam tratamento com formulação comercial de diosmina e hesperidina na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias; Grupo B: pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias e Grupo C: pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin 1 g sachê (metade com sabor laranja/limão e metade com sabor abacaxi), na dose de 1 *sachê* ao dia, por um total de 14 dias.

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

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

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

Resultados: a amostra de estudo ficou formada por 94 pacientes randomizados e que foram expostos aos medicamentos do estudo. Os 94 pacientes foram distribuídos nos 3 grupos de estudo: 31 no Grupo A, 31 no Grupo B e 32 no Grupo C. Dos 32 pacientes do Grupo C, 16 receberam sachês com sabor laranja/limão e 16 com sabor abacaxi.

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

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

Os resultados abaixo se referem às variações observadas na pior perna dos pacientes (tabela1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusões: Na avaliação da dor pela EVA na pior perna foi encontrada variação estatisticamente significante entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p < 0,001), com reduções significantes nas pontuações. Portanto, demonstrando claramente uma melhora com os três tratamentos instituídos. Por outro lado, à comparação entre os grupos quanto à média de redução na EVA avaliada na pior perna, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, comprovando uma ação terapêutica semelhante entre as três formas de tratamento. O

mesmo ocorreu quando foram comparadas as medidas de circunferência da perna nas alturas 15 e 35 cm. Houve uma melhora nos três grupos de tratamento e sem diferenças entre os três.
Em relação à segurança dos tratamentos instituídos nos três grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à ocorrência de eventos adversos na avaliação posterior ao início do tratamento. Não ocorreram durante o estudo eventos adversos sérios.
Quanto à avaliação clínica ao longo do estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes para os três grupos, o mesmo ocorreu quando comparados entre si. Também não ocorreram alterações significantes ao longo do estudo em relação aos resultados laboratoriais para todos os grupos.

REf: Strefezza EF: Estudo comparativo das formulações diosmina/hesperidina comprimidos e sachet no tratamento da dor e edema dos membros inferiores da doença venosa crônica. Revista Brasileira de Medicina 67(2), 2010

Outros resultados de estudos clínicos realizados utilizando a fração flavonoide purificada micronizada (FFPM):
Doença venosa crônica (DVC) - Estudos randomizados, duplo-cego com 2 meses de duração foram realizados para avaliar a eficácia da fração de flavonoide purificada micronizada (FFPM) 500 mg. Os resultados obtidos foram comparados com placebo ou com diosmina na dose de 900 mg/dia.
Os critérios de seleção ou exclusão de pacientes variaram excessivamente em cada estudo. A eficácia do medicamento foi avaliada por meio da alteração de sintomas clínicos nas pernas, tornozelo e circunferências da panturrilha e/ou parâmetros pletismográficos.
Em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, em 36 ou 150 pacientes que apresentavam DVC, a FFPM 500 mg administrada duas vezes ao dia, durante dois meses, reduziu de modo significativo a circunferência do tornozelo ou da panturrilha. Os resultados também indicaram melhora significativa de muito dos sintomas da IVC (sensação de peso ou inchaço) e dos parâmetros plestimográficos. Na quarta semana de tratamento com FFPM, a circunferência média do tornozelo foi reduzida, a partir dos valores basais em 2,2 e 4,6 mm. Na oitava semana, a redução foi de 4,1 e 7,1 mm ($p<0,001$ versus placebo para ambos os desfechos).
As medições médias da panturrilha também foram reduzidas de modo significativo a partir dos valores basais, após a administração da FFPM, em comparação com o placebo. Entre o início e o final do tratamento de 2 meses com FFPM, houve correlação significativa entre as melhoras na pontuação de sintomas de sensação de edema e de redução da circunferência do tornozelo. A FFPM diminuiu de modo significativo a capacitância em 50 mmHg, a distensão venosa em 40, 50 e 60 mmHg, o tempo total de esvaziamento venoso e o esvaziamento dos 50% finais (considerada a fase ativa do fluxo venoso), em comparação com o placebo ($p<0,001$ para todos).
Em outro estudo 308 pacientes foram randomizados em três grupos diferentes. Os pacientes de um dos grupos foram tratados com FFPM 500 mg pela manhã; um segundo grupo recebeu FFPM 500 mg à noite e um terceiro grupo recebeu FFPM 500 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os três grupos. Porém, observou-se que os pacientes tratados com dois comprimidos de FFPM 500 mg apresentaram maior redução das medições médias da panturrilha ($p=0,025$ versus outros grupos de tratamento).
Dois comprimidos de FFPM 500 mg ao dia mantiveram sua eficácia no tratamento crônico de pacientes que apresentavam sintomas de IVC, de acordo com dois estudos clínicos abertos, multicêntricos de 6 ou 12 meses de duração.

Úlceras venosas - A eficácia de FFPM na aceleração da cicatrização de úlceras venosas foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo, de 2 meses de duração (n=105) e em um estudo aberto de 6 meses de duração (n=140). Nesses estudos clínicos randomizados, multicêntricos, 2 comprimidos de FFPM 500 mg ao dia foram adicionados ao tratamento padrão para úlceras venosas. Os resultados foram posteriormente comparados aos efeitos obtidos com o uso apenas do tratamento padrão de úlceras venosas (terapia compressiva e tratamento local).
A adição de 2 comprimidos de FFPM 500 mg ao dia no tratamento padrão de úlceras venosas, acelerou a cicatrização completa. As úlceras venosas da perna diminuíram 10 cm de diâmetro em 19% mais pacientes do que o tratamento padrão isolado, no estudo clínico duplo-cego de 2 meses de duração (32 versus 13%; $p=0,028$) e no outro estudo clínico aberto de 6 meses de duração (46,5 versus 27,5%; $p<0,05$).
Na análise de subgrupo por tamanho de úlcera, no estudo clínico de 6 meses de duração, as úlceras de 3 e 6 cm de diâmetro foram totalmente cicatrizadas, em proporção significativamente maior nos pacientes tratados com FFPM adicionado ao tratamento padrão (n=35), em comparação com pacientes que receberam o tratamento padrão isolado (n=25) (60 versus 32%; $p<0,05$). As úlceras < 3 cm de diâmetro foram completamente cicatrizadas em 71% dos pacientes tratados com FFPM, em comparação com 50% dos pacientes no grupo controle. As úlceras > 6 cm de diâmetro foram totalmente cicatrizadas em 9% dos pacientes tratados com FFPM e 13,3% nos tratados no grupo controle.

Na doença hemorroidária: Em estudo clínico com 66 pacientes portadores de hemorróidas de grau 1-4, a utilização da diosmina purificada na dose de 450 mg duas vezes ao dia mostrou redução de 79% na intensidade da dor e 67% na redução de sangramento ao final da primeira semana de tratamento, com resultados superiores após a segunda semana de utilização.
A utilização da fração micronizada de diosmina 90% e hesperidina 10 % também mostrou-se eficaz no tratamento da doença hemorroidária em estudo aberto com 50 mulheres com doença hemorroidária aguda tratadas por oito semanas em média antes do parto e por 4 semanas após o mesmo. Alívio sintomático foi obtido em 66% dos casos (IC 95%, 79,1-52,9) após o quarto dia de utilização além de associar-se em 53,6% com menor incidência de recorrência (95% IC 70-37.1, $P < 0.001$) no período pré-natal, não sendo observadas associações com complicações maternas ou fetais.

Cicatrização de úlceras venosas: Em metanálise de estudos avaliando a utilização oral da FFPM como terapia associada à compressão e cuidados locais comparada ao tratamento convencional (terapia compressiva e cuidados locais, sem uso de medicação) em pacientes com

úlceras em membros inferiores, totalizando 723 pacientes classificados como CEAP 6, tendo como objetivo verificar a cicatrização das lesões num período de 6 meses, os resultados mostraram-se favoráveis à utilização da medicação em conjunto com os métodos não farmacológicos.
Na análise dos pacientes, os subgrupos foram divididos tanto com base na extensão da úlcera, como na sua duração e tempo de evolução da doença.
Nos 616 pacientes em que houve seguimento por 6 meses, a cicatrização das úlceras ocorreu em 61,3% dos pacientes que receberam a FFPM associada ao tratamento convencional comparada a 47,7% no grupo controle, com a análise combinada indicando uma redução de risco relativo de 32% (IC 3-70%) em favor da terapêutica farmacológica.
A sub-análise dos resultados, dada à heterogeneidade dos casos, demonstrou que a avaliação intermediária após 2 meses mostrou uma chance de cicatrização 44% melhor (IC 7-94%) no estudo avaliado em comparação aos outros estudos, não havendo diferenças estatisticamente significantes na análise de seguimento após 4 meses.
Em relação ao tempo para cicatrização, a utilização da FFPM foi associada à redução significativa no prazo para cicatrização (16 versus 21 semanas. P=0,0034), com forte tendência estatística sendo observada após 8 semanas.
Em relação às características das lesões, as úlceras com 5-10 cm^2 (n=1460) mostraram-se com maior possibilidade de cicatrização com a utilização de FFMP (RRR 40%, IC 6-87%, p=0,019), não sendo observados efeitos significativos da medicação nos casos com úlceras maiores de 10 cm^2 ou menores que 5 cm^2.
Em relação ao tempo de evolução das ulcerações, foi observada uma maior cicatrização (44%, IC 6-97%) nos casos com evolução entre 6 e 12 meses (9 n= 136).
Os resultados dessa metanálise sugerem que a utilização da FFMP em associação com a terapêutica compressiva e com os cuidados locais em lesões com extensão entre 5-10 cm^2 e presentes entre 6-12 meses proporciona benefícios adicionais para a melhor evolução e cicatrização das lesões.

FFPM e evolução pós-operatória: Em estudo que avaliou pacientes com veias varicosas submetidos à cirurgia (flebectomia) unilateral, 200 pacientes foram tratados com 1000 mg/dia de diosmina micronizada por 2 semanas antes e 30 dias após o procedimento e o grupo controle (n=45) não recebeu medicação tanto no pré como no pós-operatório.
Foram avaliadas a severidade da dor através de escala visual analógica (0-10), a área de hemorragia subcutânea pela ressecção na região femoral da veia safena magna (escala de 0-12) e a sensação de peso e fadiga avaliados após 7,14 e 30 dias após o procedimento.
Os sintomas subjetivos e área de hemorragia subcutânea mostraram-se significativamente menores no grupo tratado com diosmina após 7 dias com tendência semelhante observada para a sensação de peso e fadiga das pernas, evidenciando melhor tolerabilidade à posição ortostática e ao exercício no pós-operatório.
Não houve diferenças esatatisticamente significativas no período de seguimento, sobre os índices de qualidade de vida avaliados.
A utilização de diosmina sob forma micronizada no pré e pós-operatório de flebectomia auxiliou na redução da dor e reduziu a formação de hematomas subcutâneos, além de aumentar a tolerabiliodade ao exercício no pós-operatório precoce.

Alterações microangiopáticas do *dibetes mellitus*: Foi administrado FFPM, 6 comprimidos por dia, divididos em duas doses (3 comprimidos após o almoço e mais 3 comprimidos após o jantar), durante 28 dias, em 18 pacientes diabéticos. A FFPM diminui a viscosidade do sangue e a agregação das hemácias. Portanto, o tratamento com este composto pode induzir, devido a esses efeitos observados, à redução da resistência do fluxo sanguíneo e à redução da estase resultante da isquemia.
Um ano depois outro estudo foi realizado para avaliar os parâmetros da viscometria, agregametria e filtrometria. Dez pacientes diabéticos tratados com insulina foram selecionados para participar do estudo. Cada paciente recebeu diariamente 4 comprimidos de FFPM, divididos em duas doses, por 30 dias. Os principais resultados obtidos foram: uma melhor desagregação das hemácias e diminuição da agregação eritrocitária, mas nenhuma alteração na deformação das hemácias foi encontrada.
Em estudo posterior, foi avaliada a permeabilidade capilar de portadores de diabetes com albumina marcada. Os pacientes tomaram 2 comprimidos por dia durante 1 mês, sendo a medicação bem tolerada por todos. Os testes apresentaram os seguintes resultados: a retenção de albumina marcada estava anormal (aproximadamente 8%) no início do estudo e se normalizou com o tratamento. Após o encerramento do tratamento, numa terceira avaliação, o resultado foi anormal novamente. O mesmo resultado foi obtido na avaliação da flutuação linfática. Portanto, os resultados indicam que pacientes diabéticos com microangiopatia e aumento de permeabilidade capilar podem ser tratados com a FFPM.
Um estudo duplo-cego foi realizado com 30 a 42 dias de duração, comparando a FFPM com placebo. Os parâmetros avaliados foram à retenção de albumina e o índice LF/HF, um indicativo da função linfática através do *clearence* de proteína intersticial. No final do tratamento, o grupo que recebeu a medicação apresentou uma significativa redução da retenção de albumina, sendo que 65% tiveram resultados normalizados, comparando com 25% dos pacientes do grupo placebo. O índice LF/HF se normalizou em 55% dos pacientes tratados. Mais uma vez o estudo mostra que FFPM é capaz de melhorar e até normalizar a filtração capilar da albumina em diabéticos.

Diana G; Catanzaro M; Ferrara A; Ferrari P Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids Clin Ter;151(5):341-4, 2000
Buckshee K; Takkar D; Aggarwal N Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet;57(2):145-51, 1997
Coleridge-Smith, P; Lock, C; Ramelet, AA: Venous leg ulecr: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 30: 198-208, 2005
Pokrovsky AV; Saveljev VS; Kirienko AI; Bogachev VY; Zolotukhin IA; Sapelkin SV; Shvalb PG; Zhukov BN; Vozlubleny SI; Sabelnikov VV; Voskanian YE; Katelnitsky II; Burleva EP; Tolstikhin VY Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). Angiol Sosud Khir; 13(2): 47-55, 2007.

Lyseng – Williamson, K. A. & Perry, C. M.: "Micronised Purified Flavonoid Fraction: A review of its use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids"; Drugs; vol 63 (1); 71 – 100; 2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

a) Efeitos hemorreológicos: Entre os principais efeitos hemorreológicos da FFPM, destacam-se a redução da hipoxemia venosa, o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo e a redução do empilhamento celular e da agregação dos glóbulos vermelhos com diminuição da hiperviscosidade. Em consequência, ocorre a melhora da oxigenação tecidual, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar.

b) Ações sobre a microcirculação: na microcirculação, a FFPM reduz a hipermeabilidade capilar e a filtração capilar anormalmente elevada, aumentando a capacitância e melhorando a hiperatividade capilar.

c) Sistema linfático: no sistema linfático, estudos com a FFPM demonstraram sua ação no aumento da contratilidade e na melhora da drenagem do sistema linfático, além de reduzir a concentração protéica tecidual e pressão intralinfática. A redução da pressão linfática proporciona o aumento do número de capilares linfáticos funcionantes.

d) Resposta inflamatória: a interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a DVC, com estudos prévios tendo demonstrado a redução da ativação leucocitária na fase de reperfusão após isquemia. A FFPM atua na inibição da síntese de prostaglandinas e de radicais livres, inibindo a ativação, empilhamento e migração leucocitários. A diminuição da ativação leucocitária também é associada à menor ativação plaquetária e do sistema complemento e à redução da injúria endotelial, tendo sido comprovada em modelos animais a redução da liberação do CD62L e a redução dos níveis leucocitários de moléculas solúveis de adesão intercelular (ICAM-1) e vascular (VCAM-1) e a diminuição do nível plasmático do fator de crescimento endotelial (VEGF).

e) Ação antioxidativa: estudos preliminares realizados em modelos animais já haviam demonstrado a inibição da adesão leucocitária induzida por oxidação no processo de isquemia-reperfusão de maneira similar a agentes antioxidantes de ação comprovada, como o alfa-tocoferol. Em estudo com modelo animal utilizando diosmina-hesperidina em ratos tratados com tioacetamida por 30 dias, observou-se efeito não significante de aumento na concentração hepática de ferro e zinco com decréscimo na concentração de cobre, com redução da capacidade oxidativa e da atividade da Superóxido Dismutase hepática H2O2-OCl (-)-mieloperoxidase.

f) Resumo das propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

Metabolismo e Eliminação

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Crise hemorroidária aguda:
A administração de Diosmin para o tratamento sintomático de crise hemorroidária aguda não substitui o tratamento específico e seu uso deve ser feito por um curto tempo. Caso os sintomas não regridam rapidamente ou se agravem, o tratamento deve ser revisto.
Embora os estudos realizados em animais de laboratório não tenham demonstrado toxicidade em relação às funções de reprodução, não há avaliação em humanos, portanto, o uso do produto em gestantes e lactantes deverá ser cauteloso, considerando risco/benefício.
As substâncias ativas de Diosmin foram avaliadas, através de estudos clínicos, em pacientes grávidas no último trimestre de gestação e com quadro de crise hemorroidária, sendo consideradas eficazes e seguras nesta fase gestacional.

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.

Efeito na capacidade dirigir veículos e operar máquinas:
Apesar de não haverem estudos específicos avaliando o efeito da fração de flavonoides sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas, baseando no mecanismo de ação e perfil de segurança, este medicamento não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há descrição na literatura de interações medicamentosas com as substâncias ativas do produto Diosmin.
Não há referências a restrições de uso do produto junto com alimentos.
Não há informação sobre alterações de exames laboratoriais pelas substâncias ativas do produto Diosmin**.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Diosmin (450 mg + 50 mg): comprimido oblongo, liso, de revestimento na cor rosa e núcleo de cor bege.
Diosmin (900 mg + 100 mg): comprimido oblongo, de coloração rosa, com vinco em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Diosmin (450 mg + 50 mg):
A posologia usual, para quadros de varizes e sintomas relacionados à insuficiência venosa, é de 2 comprimidos revestidos ao dia: um pela manhã e outro a noite, de preferência durante as refeições.
Nas crises hemorroidárias, a dose deve ser aumentada para 2 comprimidos, 3 vezes ao dia, por 4 dias, seguido de 2 comprimidos, 2 vezes ao dia, por 3 dias.

Diosmin (900 mg + 100 mg):
A posologia usual, para quadros de varizes e sintomas relacionados à insuficiência venosa, é de 1 comprimido revestido ao dia, de preferência durante a refeição.
Nas crises hemorroidárias, a dose deve ser aumentada para 1 comprimido, 3 vezes ao dia, por 4 dias, seguido de 1 comprimido, 2 vezes ao dia, por 3 dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Efeitos dermatológicos
Eczema e pitiríase rósea têm sido reportados após administração oral da diosmina, sem frequência conhecida. Esses efeitos regridem completamente após descontinuação da diosmina.

- Efeitos gastrintestinais:
Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como náusea, dor abdominal, dispepsia e diarreia foram verificadas.
Casos sem frequência conhecida de vômito e dor epigástrica têm sido reportados após administração oral da diosmina.
- Efeitos musculoesqueléticos
Reações comuns (> 1% e < 10%) como mialgia foram reportadas.
- Efeitos neurológicos
Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como cefaleia, insônia e sonolência foram verificadas.
Sintomas como tontura, vertigem, ansiedade e fadiga têm sido reportados (sem frequência conhecida) seguindo dose terapêutica oral da diosmina.

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

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem com Diosmin.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0248
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/07/2024	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2024	0530233/24-1	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise		III.DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
12/12/2022	5040679/22-0	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** CORREÇÃO DA FORMATAÇÃO DO PDF	VP	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg
26/10/2022	4868042/22-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** COMPOSIÇÃO (correção)	VPS	Comprimidos revestidos 900 mg + 100 mg
23/07/2021	2873315/21-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP/VPS** APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg 900 mg + 100 mg

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**
04/08/2020	2571430/20-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2028	0959781/18-6 e 0959814/18-6	10492- ESPECÍFICO - Alteração de local de fabricação do fármaco	30/01/2020	**VPS** 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
28/07/2020	2476578/20-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2020	2194334/20-6	10141 – ESPECÍFICO – Inclusão de local de embalagem primária		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
17/02/2017	0269169/17-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** COMPOSIÇÃO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg
30/6/2014	0511784/14-4	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/6/2014	0511784144	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg

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**
17/04/2014	0334958/15-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	0334958/15-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 450 mg + 50 mg

Diosmin SDU
(diosmina + hesperidina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Granulado
900 mg + 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIOSMIN SDU
diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES
Granulado 900 mg + 100 mg (sabor laranja/limão): embalagens com 7, 15 e 30 sachês de 5g.
Granulado 900 mg + 100 mg (sabor abacaxi): embalagens com 7 e 30 sachês de 5g.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
DIOSMIN SDU sabor laranja/limão:
Cada sachê de Diosmin SDU contém:
Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina .....900 mg
flavonoides expressos em hesperidina .....100 mg
Excipientes: ácido cítrico, aroma de laranja, dióxido de silício, manitol, polpa desidratada de limão, sacarina sódica di-hidratada, sorbitol e sucralose.

DIOSMIN SDU sabor abacaxi:
Cada sachê de Diosmin SDU contém:
Fração flavonoica purificada, sob forma micronizada de diosmina .....900 mg
flavonoides expressos em hesperidina .....100 mg
Excipientes: ácido cítrico, aroma de abacaxi, dióxido de silício, manitol, sacarina sódica di-hidratada, sorbitol e sucralose.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Diosmin SDU é destinado ao tratamento das manifestações da Doença Venosa Crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores, tais como: varizes e varicosidades, edema e sensação de peso nas pernas, estados pré-ulcerosos, úlceras varicosas e úlceras de estase. Diosmin SDU é indicado no tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e segurança de Diosmin SDU foi avaliada em estudo de fase III, comparativo, randomizado, aberto, paralelo, envolvendo pacientes do sexo feminino, menopausadas, ou do sexo masculino, todos portadores de varizes de membros inferiores e de dor característica de insuficiência venosa crônica, também podendo ser portadores de edema de membros inferiores de origem venosa, com critérios que devem satisfazer a classificação CEAP de doença venosa C_2 (varizes de membros inferiores) ou C_3 (edema de origem venosa).

O estudo foi randomizado de forma aberta para comparação em um dos 3 grupos de estudo: Grupo A: pacientes neste grupo receberam tratamento com formulação comercial de diosmina e hesperidina na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias; Grupo B: pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin na dose de 1 comprimido tomado 2 vezes ao dia, por um total de 14 dias e Grupo C: pacientes neste grupo receberam tratamento com Diosmin 1 g *sachê* (metade com sabor laranja/limão e metade com sabor abacaxi), na dose de 1 *sachê* ao dia, por um total de 14 dias.

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

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

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

Resultados: a amostra de estudo ficou formada por 94 pacientes randomizados e que foram expostos aos medicamentos do estudo. Os 94 pacientes foram distribuídos nos 3 grupos de estudo: 31 no Grupo A, 31 no Grupo B e 32 no Grupo C. Dos 32 pacientes do Grupo C, 16 receberam sachês com sabor laranja/limão e 16 com sabor abacaxi.

Na análise de eficácia foram considerados os resultados das avaliações da pior perna de cada paciente. A pior perna foi selecionada segundo os seguintes critérios:
- Perna com maior classificação CEAP,
- No caso de mesma classificação nas duas pernas, a perna com maior pontuação na Escala Visual Analógica em V0,
- No caso de mesma classificação nas duas pernas e mesma pontuação na Escala Visual Analógica em V0, qualquer uma delas (os pacientes que se encaixaram nesse caso tinham mesma pontuação de EVA nas duas pernas em ambas as visitas).

Os resultados abaixo se referem às variações observadas na pior perna dos pacientes (tabela1).

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

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

Avaliação da dor pela EVA na pior perna: foi encontrada variação estatisticamente significante entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p < 0,001), com reduções significantes nas pontuações.
Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na EVA avaliada na pior perna, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos A e B (p = 1,000); A e C (p = 1,000) e B e C (p = 0,420).

Avaliação do edema pela medida da circunferência da pior perna na altura de 15 cm: foi encontrada variação estatisticamente significante entre as avaliações de V0 e V1 nos grupos A e B (p = 0,001 e p = 0,004 respectivamente), com reduções significantes nas medidas.
No Grupo C a variação encontrada não se mostrou estatisticamente significante (p = 0,070).
Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na medida da circunferência da pior perna na altura de 15 cm, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos A e B (p = 0,309); A e C (p = 0,125) e B e C (p = 0,604).

Avaliação do edema pela medida da circunferência da pior perna na altura de 35 cm: foi encontrada variação estatisticamente significante entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p = 0,001, p = 0,007 e p = 0,001 respectivamente para os Grupos A, B e C), com reduções significantes nas medidas (tabela 2).
Quanto à comparação entre os grupos em relação à média de redução na medida da circunferência da pior perna na altura de 35 cm, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos A e B (p = 0,665); A e C (p = 0,898) e B e C (p = 0,593).

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

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

Conclusões: Na avaliação da dor pela EVA na pior perna foi encontrada variação estatisticamente significante entre as avaliações de V0 e V1 nos 3 grupos de estudo (p < 0,001), com reduções significantes nas pontuações. Portanto, demonstrando claramente uma melhora com os três tratamentos instituídos. Por outro lado, a comparação entre os grupos quanto à média de redução na EVA avaliada na pior perna, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, comprovando uma ação terapêutica semelhante entre as três formas de tratamento. O mesmo ocorreu quando foram comparadas as medidas de circunferência da perna nas alturas 15 e 35 cm. Houve uma melhora nos três grupos de tratamento e sem diferenças entre os três.
Em relação à segurança dos tratamentos instituídos nos três grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à ocorrência de eventos adversos na avaliação posterior ao início do tratamento. Não ocorreram durante o estudo eventos adversos sérios.
Quanto à avaliação clínica ao longo do estudo, não houve diferenças estatisticamente significantes para os três grupos, o mesmo ocorreu quando comparados entre si. Também não ocorreram alterações significantes ao longo do estudo em relação aos resultados laboratoriais para todos os grupos.

Outros resultados de estudos clínicos realizados utilizando a Fração Flavonóide Purificada Micronizada (FFPM):
Doença Venosa Crônica (DVC) - Estudos randomizados, duplo-cego com 2 meses de duração foram realizados para avaliar a eficácia da fração de flavonoide purificada micronizada (FFPM) 500 mg. Os resultados obtidos foram comparados com placebo ou com diosmina na dose de 900 mg/dia.
Os critérios de seleção ou exclusão de pacientes variaram excessivamente em cada estudo. A eficácia do medicamento foi avaliada por meio da alteração de sintomas clínicos nas pernas, tornozelo e circunferências da panturrilha e/ou parâmetros pletismográficos.
Em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, em 36 ou 150 pacientes que apresentavam DVC, a FFPM 500 mg administrada duas vezes ao dia, durante dois meses, reduziu de modo significativo a circunferência do tornozelo ou da panturrilha. Os resultados também indicaram melhora significativa de muito dos sintomas da IVC (sensação de peso ou inchaço) e dos parâmetros plestimográficos. Na quarta semana de tratamento com FFPM, a circunferência média do tornozelo foi reduzida, a partir dos valores basais em 2,2 e 4,6 mm. Na oitava semana, a redução foi de 4,1 e 7,1 mm (p<0,001 versus placebo para ambos os desfechos).
As medições médias da panturrilha também foram reduzidas de modo significativo a partir dos valores basais, após a administração da FFPM, em comparação com o placebo. Entre o início e o final do tratamento de 2 meses com FFPM, houve correlação significativa entre as melhoras na pontuação de sintomas de sensação de edema e de redução da circunferência do tornozelo. A

FFPM diminuiu de modo significativo a capacitância em 50 mmHg, a distensão venosa em 40, 50 e 60 mmHg, o tempo total de esvaziamento venoso e o esvaziamento dos 50% finais (considerada a fase ativa do fluxo venoso), em comparação com o placebo ($p<0,001$ para todos).

Em outro estudo 308 pacientes foram randomizados em três grupos diferentes. Os pacientes de um dos grupos foram tratados com FFPM 500 mg pela manhã; um segundo grupo recebeu FFPM 500 mg à noite e um terceiro grupo recebeu FFPM 500 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os três grupos. Porém, observou-se que os pacientes tratados com dois comprimidos de FFPM 500 mg apresentaram maior redução das medições médias da panturrilha ($p=0,025$ versus outros grupos de tratamento).
Dois comprimidos de FFPM 500 mg ao dia mantiveram sua eficácia no tratamento crônico de pacientes que apresentavam sintomas de IVC, de acordo com dois estudos clínicos abertos, multicêntricos de 6 ou 12 meses de duração.

Úlceras Venosas - A eficácia de FFPM na aceleração da cicatrização de úlceras venosas foi avaliada em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo, de 2 meses de duração (n=105) e em um estudo aberto de 6 meses de duração (n=140). Nesses estudos clínicos randomizados, multicêntricos, 2 comprimidos de FFPM 500 mg ao dia foram adicionados ao tratamento padrão para úlceras venosas. Os resultados foram posteriormente comparados aos efeitos obtidos com o uso apenas do tratamento padrão de úlceras venosas (terapia compressiva e tratamento local).
A adição de 2 comprimidos de FFPM 500 mg ao dia no tratamento padrão de úlceras venosas, acelerou a cicatrização completa. As úlceras venosas da perna diminuíram 10 cm de diâmetro em 19% mais pacientes do que o tratamento padrão isolado, no estudo clínico duplo-cego de 2 meses de duração (32 versus 13%; $p=0,028$) e no outro estudo clínico aberto de 6 meses de duração (46,5 versus 27,5%; $p<0,05$).
Na análise de subgrupo por tamanho de úlcera, no estudo clínico de 6 meses de duração, as úlceras de 3 e 6 cm de diâmetro foram totalmente cicatrizadas, em proporção significativamente maior nos pacientes tratados com FFPM adicionado ao tratamento padrão (n=35), em comparação com pacientes que receberam o tratamento padrão isolado (n=25) (60 versus 32%; $p<0,05$). As úlceras < 3 cm de diâmetro foram completamente cicatrizadas em 71% dos pacientes tratados com FFPM, em comparação com 50% dos pacientes no grupo controle. As úlceras > 6 cm de diâmetro foram totalmente cicatrizadas em 9% dos pacientes tratados com FFPM e 13,3% nos tratados no grupo controle.

Na doença hemorroidária: Em estudo clínico com 66 pacientes portadores de hemorróidas de grau 1-4, a utilização da diosmina purificada na dose de 450 mg duas vezes ao dia mostrou redução de 79% na intensidade da dor e 67% na redução de sangramento ao final da primeira semana de tratamento, com resultados superiores após a segunda semana de utilização.
A utilização da fração micronizada de diosmina 90% e hesperidina 10 % também mostrou-se eficaz no tratamento da doença hemorroidária em estudo aberto com 50 mulheres com doença hemorroidária aguda tratadas por oito semanas em média antes do parto e por 4 semanas após o mesmo. Alívio sintomático foi obtido em 66% dos casos (IC 95%, 79,1-52,9) após o quarto dia de utilização além de associar-se em 53,6% com menor incidência de recorrência (95% IC 70-37.1, $P < 0.001$) no período pré-natal, não sendo observadas associações com complicações maternas ou fetais.

Cicatrização de úlceras venosas: Em metanálise de estudos avaliando a utilização oral da FFPM como terapia associada à compressão e cuidados locais comparada ao tratamento convencional (terapia compressiva e cuidados locais, sem uso de medicação) em pacientes com úlceras em membros inferiores, totalizando 723 pacientes classificados como CEAP 6, tendo como objetivo verificar a cicatrização das lesões num período de 6 meses, os resultados mostraram-se favoráveis à utilização da medicação em conjunto com os métodos não farmacológicos.
Na análise dos pacientes, os subgrupos foram divididos tanto com base na extensão da úlcera, como na sua duração e tempo de evolução da doença.
Nos 616 pacientes em que houve seguimento por 6 meses, a cicatrização das úlceras ocorreu em 61,3% dos pacientes que receberam a FFPM associada ao tratamento convencional comparada a 47,7% no grupo controle, com a análise combinada indicando uma redução de risco relativo de 32% (IC 3-70%) em favor da terapêutica farmacológica.
A sub-análise dos resultados, dada à heterogeneidade dos casos, demonstrou que a avaliação intermediária após 2 meses mostrou uma chance de cicatrização 44% melhor (IC 7-94%) no estudo avaliado em comparação aos outros estudos, não havendo diferenças estatisticamente significantes na análise de seguimento após 4 meses.
Em relação ao tempo para cicatrização, a utilização da FFPM foi associada à redução significativa no prazo para cicatrização (16 versus 21 semanas. $P=0,0034$), com forte tendência estatística sendo observada após 8 semanas.
Em relação às características das lesões, as úlceras com 5-10 cm^2 (n=1460) mostraram-se com maior possibilidade de cicatrização com a utilização de FFMP (RRR 40%, IC 6-87%, $p=0,019$), não sendo observados efeitos significativos da medicação nos casos com úlceras maiores de 10 cm^2 ou menores que 5 cm^2.
Em relação ao tempo de evolução das ulcerações, foi observada uma maior cicatrização (44%, IC 6-97%) nos casos com evolução entre 6 e 12 meses (9 n= 136).
Os resultados dessa metanálise sugerem que a utilização da FFMP em associação com a terapêutica compressiva e com os cuidados locais em lesões com extensão entre 5-10 cm^2 e presentes entre 6-12 meses proporciona benefícios adicionais para a melhor evolução e cicatrização das lesões

FFPM e evolução pós-operatória: Em estudo que avaliou pacientes com veias varicosas submetidos à cirurgia (flebectomia) unilateral, 200 pacientes foram tratados com 1000 mg/dia de diosmina micronizada por 2 semanas antes e 30 dias após o procedimento e o grupo controle (n=45) não recebeu medicação tanto no pré como no pós-operatório.
Foram avaliadas a severidade da dor através de Escala Visual Analógica (0-10), a área de hemorragia subcutânea pela ressecção na região femoral da veia safena magna (escala de 0-12) e a sensação de peso e fadiga avaliados após 7,14 e 30 dias após o procedimento.
Os sintomas subjetivos e área de hemorragia subcutânea mostraram-se significativamente menores no grupo tratado com diosmina após 7 dias com tendência semelhante observada para a sensação de peso e fadiga das pernas, evidenciando melhor tolerabilidade à posição ortostática e ao exercício no pós-operatório.
Não houve diferenças esatatisticamente significativas no período de seguimento, sobre os índices de qualidade de vida avalaiados.
A utilização de diosmina sob forma micronizada no pré e pós-operatório de flebectomia auxiliou na redução da dor e reduziu a formação de hematomas subcutâneos, além de aumentar a tolerabiliodade ao exercício no pós-operatório precoce.

Alterações Microangiopáticas do *Dibetes Mellitus*: Foi administrado FFPM, 6 comprimidos por dia, divididos em duas doses (3 comprimidos após o almoço e mais 3 comprimidos após o jantar), durante 28 dias, em 18 pacientes diabéticos. A FFPM diminui a

viscosidade do sangue e a agregação das hemácias. Portanto, o tratamento com este composto pode induzir, devido a esses efeitos observados, à redução da resistência do fluxo sanguíneo e à redução da estase resultante da isquemia.
Um ano depois outro estudo foi realizado para avaliar os parâmetros da viscometria, agregametria e filtrometria. Dez pacientes diabéticos tratados com insulina foram selecionados para participar do estudo. Cada paciente recebeu diariamente 4 comprimidos de FFPM, divididos em duas doses, por 30 dias. Os principais resultados obtidos foram: uma melhor desagregação das hemácias e diminuição da agregação eritrocitária, mas nenhuma alteração na deformação das hemácias foi encontrada.
Em estudo posterior, foi avaliada a permeabilidade capilar de portadores de diabetes com albumina marcada. Os pacientes tomaram 2 comprimidos por dia durante 1 mês, sendo a medicação bem tolerada por todos. Os testes apresentaram os seguintes resultados: a retenção de albumina marcada estava anormal (aproximadamente 8%) no início do estudo e se normalizou com o tratamento. Após o encerramento do tratamento, numa terceira avaliação, o resultado foi anormal novamente. O mesmo resultado foi obtido na avaliação da flutuação linfática. Portanto, os resultados indicam que pacientes diabéticos com microangiopatia e aumento de permeabilidade capilar podem ser tratados com a FFPM.
Um estudo duplo-cego foi realizado com 30 a 42 dias de duração, comparando a FFPM com placebo. Os parâmetros avaliados foram à retenção de albumina e o índice LF/HF, um indicativo da função linfática através do *clearence* de proteína intersticial. No final do tratamento, o grupo que recebeu a medicação apresentou uma significativa redução da retenção de albumina, sendo que 65% tiveram resultados normalizados, comparando com 25% dos pacientes do grupo placebo. O índice LF/HF se normalizou em 55% dos pacientes tratados. Mais uma vez o estudo mostra que FFPM é capaz de melhorar e até normalizar a filtração capilar da albumina em diabéticos.

Strefezza EF: Estudo comparativo das formulações diosmina/hesperidina comprimidos e sachet no tratamento da dor e edema dos membros inferiores da doença venosa crônica. Revista Brasileira de Medicina 67(2), 2010
Diana G; Catanzaro M; Ferrara A; Ferrari P Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids Clin Ter;151(5):341-4, 2000
Buckshee K; Takkar D; Aggarwal N Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet;57(2):145-51, 1997
Coleridge-Smith, P; Lock, C; Ramelet, AA: Venous leg ulecr: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg 30: 198-208, 2005
Pokrovsky AV; Saveljev VS; Kirienko AI; Bogachev VY; Zolotukhin IA; Sapelkin SV; Shvalb PG; Zhukov BN; Vozlubleny SI; Sabelnikov VV; Voskanian YE; Katelnitsky II; Burleva EP; Tolstikhin VY Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). Angiol Sosud Khir; 13(2): 47-55, 2007.
Lyseng – Williamson, K. A. & Perry, C. M.: "Micronised Purified Flavonoid Fraction: A review of its use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids"; Drugs; vol 63 (1); 71 – 100; 2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

As ações da FFPM se dão de forma múltipla e em diferentes níveis, englobando tanto as alterações circulatórias como as alterações celulares, microcirculatórias e endoteliais. As principais ações da FFPM podem ser destacadas nas suas diferentes vias de atuação:
a) Sistema Venoso: A combinação da elevação da pressão venosa, distorção valvular e irregularidades da parede venosa com estase e esvaziamento inadequado das veias são caracerísticas anatomo-funcionais da DVC, sendo o refluxo o mecanismo básico pelo qual é mantida tanto a elevação da pressão venosa como a estase observada na microcirculação. A progressão dessa sequência de eventos leva à redução do *shear stress,* liberação de fatores inflamatórios e disfunção endotelial. Diversos estudos clínicos realizados com a FFPM demonstraram seus efeitos na redução da distensibilidade venosa e na capacitância venosa, além de aumentar o tônus venoso pelo prolongamento da atividade da noradrenalina parietal, contribuindo para reduzir o refluxo e reduzir o desencadeamento das reações inflamatórias subseqüentes.
b) Efeitos hemorreológicos: Entre os principais efeitos hemorreológicos da FFPM, destacam-se a redução da hipoxemia venosa, o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo e a redução do empilhamento celular e da agregação dos glóbulos vermelhos com diminuição da hiperviscosidade. Em consequência, ocorre a melhora da oxigenação tecidual, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar.
c) Ações sobre a microcirculação: na microcirculação, a FFPM reduz a hipermeabilidade capilar e a filtração capilar anormalmente elevada, aumentando a capacitância e melhorando a hiperatividade capilar.
d) Sistema linfático: no sistema linfático, estudos com a FFPM demonstraram sua ação no aumento da contratilidade e na melhora da drenagem do sistema linfático, além de reduzir a concentração proteica tecidual e pressão intralinfática. A redução da pressão linfática proporciona o aumento do número de capilares linfáticos funcionantes.
e) Resposta inflamatória: a interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a DVC, com estudos prévios tendo demonstrado a redução da ativação leucocitária na fase de reperfusão após isquemia. A FFPM atua na inibição da síntese de prostaglandinas e de radicais livres, inibindo a ativação, empilhamento e migração leucocitários. .A diminuição da ativação leucocitária também é associada à menor ativação plaquetária e do Sistema Complemento e à redução da injúria endotelial, tendo sido comprovada em modelos animais a redução da liberação do CD62L e a redução dos níveis leucocitários de moléculas solúveis de adesão intercelular (ICAM-1) e vascular (VCAM-1) e a diminuição do nível plasmático do fator de crescimento endotelial (VEGF).
f) Ação antioxidativa: estudos preliminares realizados em modelos animais já haviam demonstrado a inibição da adesão leucocitária induzida por oxidação no processo de isquemia-reperfusão de maneira similar a agentes anti-oxidantes de ação comprovada, como o alfa-tocoferol. Em estudo com modelo animal utilizando diosmina-hesperidina em ratos tratados com tioacetamida por 30 dias, observou-se efeito não significante de aumento na concentração hepática de ferro e zinco com decréscimo na concentração de cobre, com redução da capacidade oxidativa e da atividade da Superóxido Dismutase hepática H2O2-OCl(-)-mieloperoxidase.

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

A diosmetina é rápida e extensivamente degradada em ácidos fenólicos ou derivados conjugados glicínicos, os quais são eliminados na urina. O metabólito predominante é o ácido 3-hidroxifenilpropiônico o qual é eliminado em sua maioria na forma conjugada. Outros metabólitos encontrados em pequenas proporções são o ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzóico, o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético e o ácido 3,4-diidroxibenzóico. Possíveis metabólitos não identificados podem ter ação farmacológica ativa.
A eliminação da forma micronizada de diosmina é relativamente rápida com cerca de 34% da dose administrada sendo excretada pela urina e fezes nas primeiras 24 horas e 86% dentro das primeiras 48 horas. As formas não metabolizadas de diosmina e diosmetina não são excretadas na urina e a excreção cumulativa da dose na urina e fezes é de 100% (109 +/-23% 0-168 horas). Aproximadamente metade da dose é eliminada pelas fezes como diosmina e diosmetina não modificados.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Diosmin SDU é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso de Diosmin SDU em portadores de insuficiência hepática ou renal.
A administração de Diosmin SDU para o tratamento sintomático de crise hemorroidária aguda não substitui o tratamento específico e seu uso deve ser feito por um curto tempo. Caso os sintomas não regridam rapidamente ou se agravem, o tratamento deve ser revisto.
Diosmin SDU não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).
Embora os estudos realizados em animais de laboratório não tenham demonstrado toxicidade em relação às funções de reprodução, não há avaliação em humanos, portanto o uso do produto em gestantes e lactantes deverá ser cauteloso, considerando risco/benefício.
As substâncias ativas de Diosmin SDU foram avaliadas, através de estudos clínicos, em pacientes grávidas no último trimestre de gestação e com quadro de crise hemorroidária, sendo consideradas eficazes e seguras nesta fase gestacional.

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.

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

Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não há descrição na literatura de interações medicamentosas com as substâncias ativas do produto Diosmin SDU.
Não há referências a restrições de uso do produto junto com alimentos.
Não há informação sobre alterações de exames laboratoriais pelas substâncias ativas do produto Diosmin SDU**.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Diosmin SDU sabor laranja/limão: granulados de coloração bege com pontos bege escuro e aroma de laranja/limão.
Diosmin SDU sabor abacaxi: granulados de coloração bege com aroma de abacaxi.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Diosmin SDU deve ser dispersado em 1 copo com aproximadamente de 250 ml de água em temperatura ambiente, misturado com o auxílio de uma colher 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 de Diosmin SDU é de 1 sachê ao dia, de preferência pela manhã.
Nos quadros de crise hemorroidária a dose usual é de 1 sachê 3 vezes ao dia por 4 dias, retornando a posologia de 1 sachê ao dia, por mais 3 dias, ou conforme orientação médica.
O uso de Diosmin SDU por via de administração não recomendada pode acarretar riscos de reações desagradáveis e falta de efeito clínico.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Em estudo clínico comparativo realizado com Diosmin SDU e duas formulações de diosmina e hesperidina em comprimidos de 500 mg para uso duas vezes ao dia, não houve diferenças estatisticamente significantes para os três grupos. O mesmo ocorreu quando comparados entre si. Também não ocorreram alterações significantes ao longo do estudo em relação aos resultados laboratoriais para todos os grupos.
- Efeitos Dermatológicos:
Eczema e pitiríase rósea têm sido reportados após administração oral da diosmina, sem frequência conhecida. Esses efeitos regridem completamente após descontinuação da diosmina.
- Efeitos Gastrintestinais:
Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como náusea, dor abdominal, dispepsia e diarreia foram verificadas.

Casos sem frequência conhecida de vômito e dor epigástrica têm sido reportados após administração oral da diosmina.
- Efeitos Musculoesqueléticos:
Reação comum (> 1% e < 10%) como mialgia foi reportada.
- Efeitos Neurológicos:
Reações comuns (> 1% e < 10%) tais como cefaleia, insônia e sonolência foram verificadas.
Sintomas como tontura, vertigem, ansiedade e fadiga têm sido reportados (sem frequência conhecida) seguindo dose terapêutica oral da diosmina.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem com Diosmin SDU.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0383
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	0512004/14-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg
31/03/2015	0278566/15-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do item "**COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?"**	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg
29/04/2015	0374709/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do item "**COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg
25/10/2016	2423123/16-1	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg
14/09/2021	3629083/21-8	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Granulado 900 mg + 100 mg
29/06/2023	0670448/23-1* Petição encerrada	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/07/2023	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Granulado 900 mg + 100 mg