

Perivasc[®]

(diosmina + hesperidina)

Bula para profissional da saúde

Comprimido revestido

500mg (450mg + 50mg)

1.000mg (900mg + 100mg)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Perivasc®
diosmina + hesperidina

APRESENTAÇÕES

Perivasc® 500 mg: diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg (fração flavonóica purificada micronizada - FFPM) comprimido revestido: embalagens com 10, 30 ou 60.

Perivasc® 1.000 mg: diosmina 900 mg + hesperidina 100 mg (fração flavonóica purificada micronizada - FFPM) comprimido revestido: embalagens com 10 ou 30.

USO ORAL

USO ADULTO

Cada comprimido revestido de Perivasc® 500 mg contém:

Fração flavonóica purificada, sob forma micronizada de:

diosmina 450 mg
Flavonoides expressos em hesperidina 50 mg
excipientes* 1 comprimido

* Excipientes: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, povidona, crospovidona, ácido cítrico, sucralose, maltodextrina, amido, aroma idêntico ao de laranja, glicose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e água purificada.

Cada comprimido revestido de Perivasc® 1.000mg contém:

Fração flavonóica purificada, sob forma micronizada de:

diosmina 900 mg
Flavonoides expressos em hesperidina 100 mg
excipientes** 1 comprimido

** Excipientes: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, povidona, crospovidona, ácido cítrico, sucralose, maltodextrina, amido, aroma idêntico ao de laranja, glicose, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Perivasc® (diosmina + hesperidina) é indicado:

- Para o tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica dos membros inferiores (tais como varizes e varicosidades, edema e sensação de peso nas pernas, sequelas de tromboflebitas, estados pré-ulcerosos, úlceras varicosas, úlceras de estase e edemas pós-traumáticos);
- Para o tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário;
- Para a prevenção da hemorragia pós hemorroidectomia.
- Para o alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia;
- Para o alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores (tais quais varizes e varicosidades, edema e sensação de peso nas pernas, sequelas de tromboflebitas, estados pré-ulcerosos, úlceras varicosas, úlceras de estase e edemas pós-traumáticos)

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia da associação diosmina + hesperidina combinada a terapia de compressão e cuidados locais (limpeza, curativos e cuidados da pele) no tratamento de úlceras varicosas (Guilhóu, 1997). Os participantes foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina em dose diária total de 1.000mg, divididos em duas tomadas ou placebo, até a cicatrização da úlcera ou por até no máximo dois meses. Dentre os participantes

cuja superfície da úlcera tinha diâmetro ≤ 10 cm, observou-se cicatrização completa até o segundo mês em 14 (32%) tratados com a associação diosmina + hesperidina e em 6 (13%) que receberam placebo na população com intenção de tratamento (ITT) ($p = 0,028$). Os resultados obtidos na população por protocolo (PP) foram semelhantes (32% *versus* 14%, respectivamente; $p = 0,048$). O tempo para a cicatrização foi significativamente menor no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo ($p = 0,037$). A *odds ratio* (OR) para cicatrização completa no grupo diosmina + hesperidina comparado ao grupo placebo foi semelhante para participantes diabéticos (OR = 2,5) e não diabéticos (OR = 2,23). A probabilidade de ocorrência de cicatrização completa foi duas a três vezes maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo, segundo a presença (16,1% *versus* 8,1%) ou ausência (47,1% *versus* 20%) de fatores que pudessem comprometer o processo de cicatrização. Não se observou cicatrização completa de nenhuma úlcera com diâmetro > 10 cm. A sensação de peso foi significativamente menor ao final do tratamento no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo ($p = 0,039$). O tratamento com diosmina + hesperidina se associou a redução de 50% na duração da hospitalização comparado ao placebo (7,5 dias *versus* 14,5 dias, respectivamente; $p = 0,113$).

Mil duzentos e doze (1.212) pacientes ambulatoriais adultos portadores de insuficiência venosa crônica sintomática (sensação de peso nas pernas, edema e câibras) que não responderam ao tratamento compressivo, com ou sem refluxo e sem obstrução venosa, foram prospectivamente avaliados (Lenkovic, 2012). Os pacientes receberam a associação diosmina + hesperidina em dose diária total de 1.000mg, divididos em duas tomadas, durante 6 meses, sendo avaliados quanto ao desaparecimento dos sintomas ao final do tratamento. Os portadores de úlceras venosas também receberam tratamento local (compressão e limpeza local). Os resultados evidenciaram desaparecimento dos sintomas de peso nas pernas, edema e câibras em 60,2%, 62,5% e 73% dos casos, respectivamente. Observou-se cicatrização em 13,1% dos casos de úlceras venosas recalcitrantes.

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado, foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia da associação diosmina + hesperidina em diferentes esquemas posológicos no tratamento dos sintomas da insuficiência venosa crônica (Menyhei, 1994). Trezentos e vinte (320) pacientes ambulatoriais portadores de sintomas de insuficiência venosa crônica foram randomizados para receber durante dois meses: (a) Grupo 1: dois comprimidos de diosmina + hesperidina 500mg pela manhã (dose total diária de 1.000mg em tomada única pela manhã) e dois comprimidos de placebo à noite, ou (b) Grupo 2: um comprimido de diosmina + hesperidina 500mg pela manhã e um comprimido à noite (dose total diária de 1.000mg divididos em duas tomadas), ou (c) Grupo 3: dois comprimidos de placebo pela manhã e dois comprimidos de diosmina + hesperidina 500mg à noite (dose total diária de 1.000mg em tomada única à noite). Nos três grupos de tratamento observou-se melhora significativa ($p < 0,001$) do desconforto (intensidade dos sintomas) ao final do tratamento, sem diferença significativa entre os grupos. A melhora observada tornou-se significativa entre o 5º e o 30º dia, mantendo-se até o final do tratamento. Dentre os 263 participantes que apresentavam edema de membro inferior à inclusão no estudo, observou-se seu desaparecimento durante o período de tratamento em percentual médio de participantes que variou entre 28,0% e 43,4% segundo o grupo de tratamento e o lado comprometido ($p < 0,001$). A melhora clínica foi confirmada pelas medidas da circunferência ao nível dos tornozelos e das panturrilhas. Considerando-se apenas as pernas nas quais o edema estava presente no início do estudo (com escolha aleatória da perna em caso de edema bilateral), observou-se redução da circunferência média que variou entre 6,9mm e 9,3mm para o tornozelo e entre 3,5mm e 8,5mm para a panturrilha, segundo o grupo de tratamento. Observou-se redução significativa das circunferências entre o início e o final do tratamento nos três grupos ($p < 0,001$). A redução da circunferência da panturrilha se mostrou diferente nos grupos de tratamento ($p = 0,025$), sendo de maior magnitude no grupo 1 (que recebeu 1.000mg de diosmina + hesperidina pela manhã e placebo à noite). O número de participantes com alterações tróficas não se alterou ao longo do tratamento em nenhum dos três grupos e foi observada uma redução do número de úlceras.

A equivalência terapêutica entre a associação diosmina + hesperidina administrada em dose diária de 1.000mg divididos em duas tomadas ou em tomada única diária foi avaliada em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, em *double-dummy*, conduzido em pacientes adultos portadores de insuficiência venosa crônica sintomática leve a grave, tratados ambulatorialmente (Boccalon, 1996). Os 934 participantes incluídos foram randomizados para receber um tratamento com duração de 60 dias com diosmina + hesperidina em dose total diária de 1.000mg divididos em duas tomadas ($n = 471$) ou em tomada única diária, pela manhã ($n = 463$). Os resultados evidenciaram intervalos de confiança que se mantiveram dentro dos limites de equivalência terapêutica definidos a priori, demonstrando a equivalência terapêutica entre os dois tratamentos para os três principais critérios avaliados (desconforto, sensação de peso e dor nas pernas). As variações dos sintomas de função venosa (tempo X grupo) durante os 60 dias de tratamento não mostraram diferença significativa em ambos os grupos. A eficácia global foi avaliada pelo investigador como boa ou muito boa em 74,2% da população PP e 73,1% da população ITT no grupo que recebeu diosmina + hesperidina duas vezes ao dia e em 76,6% de ambas as populações no grupo tratado com diosmina + hesperidina em dose única diária de 1000mg. A eficácia global foi considerada

boa ou muito boa por 75,5% dos participantes da população ITT em ambos os grupos, não se observando diferenças estatisticamente significativas entre eles em todas as avaliações realizadas.

Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário

A eficácia da associação diosmina + hesperidina no tratamento da doença hemorroidária foi avaliada em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, no qual foram incluídos pacientes adultos de ambos os sexos portadores de hemorroidas sintomáticas tratadas ambulatorialmente e com história de episódio de dor aguda nos dois meses anteriores à inclusão no estudo (Godeberge, 1994). Os 120 pacientes incluídos foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina na dose de 1.000mg ao dia, divididos em duas tomadas (n = 60) ou placebo (n = 60), durante dois meses. A proporção de participantes que apresentou pelo menos um episódio agudo durante o tratamento foi significativamente menor no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo (40% *versus* 76%, respectivamente; $p < 0,05$). Os episódios agudos foram significativamente menos frequentes ($0,6 \pm 0,1$ episódios *versus* $2,1 \pm 0,2$ episódios nos grupos diosmina + hesperidina e placebo, respectivamente), tiveram menor duração ($2,6 \pm 0,1$ dias *versus* $4,6 \pm 0,4$ dias, respectivamente) e foram de menor intensidade (escores médios de $1,1 \pm 0,2$ *versus* $1,6 \pm 0,1$, respectivamente) no grupo diosmina + hesperidina. Os escores médios de sinais e sintomas mostraram queda significativamente maior no grupo que recebeu diosmina + hesperidina. Após dois meses de tratamento, o percentual de participantes que apresentaram melhora foi consistente e significativamente maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina comparado ao grupo que recebeu placebo ($p < 0,01$). A avaliação global de eficácia pelos participantes também foi favorável ao tratamento com diosmina + hesperidina: 90% dos participantes tratados com a associação consideraram o tratamento satisfatório, comparados a 40% no grupo placebo ($p < 0,01$).

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia da associação diosmina + hesperidina no tratamento dos sintomas da crise hemorroidária aguda (Cospite, 1994). Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos e qualquer idade com história de doença hemorroidária confirmada, por meio de avaliação endoscópica, na vigência de crise aguda não complicada, com ou sem proctorragia, com duração superior a três dias. Os 100 participantes incluídos foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina 500mg (n = 50) ou placebo (n = 50) durante 7 dias, na posologia de 6 comprimidos ao dia (2 comprimidos três vezes ao dia) durante os primeiros 4 dias e 4 comprimidos ao dia (2 comprimidos duas vezes ao dia) nos três dias seguintes. A melhora global dos sintomas foi maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo a partir do segundo dia ($p < 0,001$) e a diferença entre os grupos aumentou até o final do tratamento. Os escores médios relativos a proctorragia, desconforto anal, dor e secreção anal apresentaram redução significativa em ambos os grupos, mas a redução observada foi de maior magnitude no grupo que recebeu a associação. O mesmo se observou em relação aos sinais de proctite ($p < 0,001$). A taxa de melhora das lesões anatômicas entre o início e o final do tratamento (dia 7) foi maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). A redução da duração e da intensidade da crise aguda tratada durante o estudo comparada às crises prévias foi significativamente maior no grupo tratado com a associação ($p < 0,001$). A comparação entre os grupos quanto à satisfação com o tratamento também mostrou resultado significativamente superior no grupo tratado com a diosmina + hesperidina: enquanto 84% dos participantes tratados com a associação se mostraram satisfeitos com o tratamento, apenas 42% dos participantes que receberam placebo indicaram satisfação ($p < 0,001$).

Prevenção da hemorragia pós hemorroidectomia

A eficácia da associação diosmina + hesperidina na redução da incidência de hemorragia pós-hemorroidectomia foi avaliada em ensaio clínico randomizado e controlado (Ho, 1995). Foram incluídos no estudo 228 pacientes consecutivos portadores de hemorroidas prolapsadas não redutíveis e sintomáticas, submetidos a procedimento cirúrgico eletivo, padronizado, realizado por um único cirurgião. Após a cirurgia, 114 participantes foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina 500mg na posologia de dois comprimidos, 3 vezes ao dia, durante 3 dias, seguida pela administração de um comprimido, 3 vezes ao dia, durante 4 dias (grupo 1) e 114 participantes constituíram o grupo controle não tratado (grupo 2). Todos os participantes receberam os cuidados pós-operatórios de rotina. Os responsáveis pelas avaliações foram mantidos cegos quanto à administração ou não da associação diosmina + hesperidina. Um (0,9%) participante do grupo tratado com diosmina + hesperidina (grupo 1) e sete (6,1%) do grupo 2 apresentaram hemorragia pós-operatória ($p = 0,03$). O sangramento ocorreu entre 6 e 15 dias após o procedimento cirúrgico. Dois (1,8%) participantes do grupo 2 apresentaram estreitamento anal leve que respondeu à aplicação de dilatador anal e suplementação com fibras na dieta.

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

Em um estudo aberto, multicêntrico, prospectivo e randomizado, envolvendo 181 pacientes com indicação cirúrgica para a retirada da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, sendo um grupo tratado com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório e um grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina) (Veverková, 2006). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina obtiveram uma maior redução da intensidade da dor e menor consumo de analgésicos no período pós-operatório, além de uma redução do tamanho dos hematomas e melhora dos sintomas associados à doença venosa crônica (diminuição do edema, câibras, fadiga dos membros inferiores e sensação de peso nas pernas).

Em um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado, 245 pacientes com indicação cirúrgica para extirpação da veia safena (safenectomia) foram divididos em dois grupos, sendo um grupo tratado com diosmina + hesperidina na dose diária de 1000mg no período pré e pós-operatório e um grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina) (Pokrovsky, 2008). 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.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

A diosmina é rapidamente hidrolisada pela flora intestinal em diosmetina, que é absorvida e distribuída por todo organismo, com uma meia-vida de 26 a 43 horas. A diosmetina é degradada em ácidos fenólicos ou seus derivados conjugados à glicina que são eliminados por via urinária. A presença prolongada da diosmetina no sangue sugere sua circulação enterohepática. A diosmina e a diosmetina não absorvidas são eliminadas pelas fezes.

A hesperidina é transformada em hesperitina pela microflora do cólon, sendo então absorvida. Além de seu metabolismo de primeira passagem, que ocorre nas células intestinais, a hesperitina é metabolizada no fígado e seus metabólitos são eliminados por via urinária.

Propriedades Farmacodinâmicas

As propriedades farmacodinâmicas da associação diosmina + hesperidina incluem aumento do tônus venoso (atividade venotônica), atividade anti-inflamatória, redução da permeabilidade capilar, efeito hemorreológico, efeito linfagogo e atividade antioxidante.

Atividade venotônica:

A administração da associação de diosmina e hesperidina em diferentes doses (5, 20, 80, e 160 mg/kg/dia) se associou a melhora dose-dependente da reatividade microvascular e da densidade capilar funcional em modelo experimental em hamsters.

A atividade de diosmina + hesperidina sobre a elasticidade venosa foi avaliada em voluntárias portadoras de insuficiência venosa crônica e veias varicosas sintomáticas em apenas uma das pernas, com alteração documentada da elasticidade venosa na perna contralateral (Ibegbuna, 1997). As 25 pacientes incluídas foram randomizadas para receber a associação diosmina + hesperidina em dose diária total de 1.000mg (ou seja, 900mg de diosmina e 100mg de hesperidina) ou nenhum tratamento (n = 13), durante quatro semanas. Os resultados evidenciaram aumento significativo do tônus venoso, avaliado na perna sem veias varicosas por meio de pletismografia, apenas nas participantes que receberam o tratamento com a associação diosmina + hesperidina.

Em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo, a administração da associação de diosmina e hesperidina em dose única de 1.000mg (ou seja, 900mg de diosmina e 100mg de hesperidina) a voluntárias sadias não portadoras de doença venosa de membros inferiores reduziu significativamente a distensibilidade venosa, particularmente entre a primeira e a quarta hora após sua administração (Amiel, 1998). Uma vez mantida sua administração durante uma semana em dose total de 1.000mg dividida em duas tomadas diárias (ou seja, 450mg de diosmina e 50mg de hesperidina, duas vezes ao dia), uma nova administração de dose única de 1.000mg reduziu ainda mais a distensibilidade venosa, com efeito mantido por até 24 horas.

Atividade anti-inflamatória e redução da permeabilidade capilar

A atividade anti-inflamatória de diosmina + hesperidina, com consequente redução da permeabilidade capilar, foi demonstrada em inúmeros estudos pré-clínicos. Seu efeito anti-inflamatório foi observado *in vivo* em diferentes modelos experimentais, demonstrando-se sua propriedade inibitória sobre a formação de derivados do ácido aracdônico e de radicais livres, com consequente redução da permeabilidade capilar e proteção contra o desenvolvimento de edema.

Demonstrou-se experimentalmente que a administração de diosmina + hesperidina reduz a hiperpermeabilidade induzida por mediadores inflamatórios, estresse oxidativo ou isquemia-reperfusão. Esta ação envolve sua atividade ao nível das moléculas de adesão celular, com redução dos sítios de extravasamento capilar. A atividade da associação diosmina + hesperidina na redução da hiperpermeabilidade capilar se mostrou superior à de seus componentes isolados.

A associação diosmina + hesperidina age sobre o componente venoso da microcirculação. A redução da hiperpermeabilidade capilar associada à sua administração se deve à sua atividade inibitória sobre os efeitos de radicais livres e a prostaglandina E2 (PGE2), bem como à sua ação inibitória sobre a migração de leucócitos ativados.

Efeito hemorreológico

A associação diosmina + hesperidina apresenta efeito hemorreológico benéfico na insuficiência venosa crônica, proporcionando redução da estase e aumento da velocidade e da flexibilidade dos eritrócitos, conforme demonstrado em estudo clínico conduzido em 24 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica avançada que receberam uma dose total diária de 1.000mg da associação durante 28 dias (Allegra, 1995).

Efeito linfagogo

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram o efeito linfagogo da associação diosmina + hesperidina, observando-se aumento do peristaltismo (frequência e amplitude) e, conseqüentemente, aumento do fluxo linfático. Estes achados podem ser relacionados à eficácia clínica da associação em pacientes portadores de edema associado à insuficiência venosa crônica uma vez que um dos principais efeitos associados ao tratamento com diosmina + hesperidina é a melhora do edema associado a estes quadros.

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante de diosmina + hesperidina foi demonstrada *in vitro*, observando-se sua potente ação inibitória sobre a peroxidação do ácido aracdônico induzida por Cu^{2+} . Em estudo experimental *in vivo*, a administração de diosmina + hesperidina se associou a melhora da reatividade vascular e da densidade capilar funcional após esquemia/reperfusão. Estes dados sugerem sua atividade antioxidante, que pode explicar seu efeito terapêutico benéfico na insuficiência venosa crônica uma vez que o estresse oxidativo está envolvido na fisiopatologia da doença.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Perivasc® (diosmina + hesperidina) é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua formulação.
- Não se conhece, até o momento, nenhuma contraindicação absoluta para o uso de Perivasc® (diosmina + hesperidina) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Durante o período de aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis no bebê.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A determinação da dose letal mediana (DL₅₀) da associação diosmina + hesperidina em ratos e camundongos não foi possível devido à sua baixa toxicidade. Sabe-se que a DLO₅₀ é superior a 3.000mg/kg de princípio ativo e de

6 comprimidos/kg de produto acabado. Em camundongos, ratos e primatas, não foi demonstrada a presença de qualquer efeito tóxico ou letal após administração oral única ou repetida (13 e 26 semanas) de doses correspondentes a, respectivamente, 180 e 35 vezes as doses diárias terapêuticas. Sua boa tolerabilidade gastrointestinal foi confirmada em ratos em doses 12, 24 e 48 vezes superiores às doses terapêuticas. A associação diosmina + hesperidina não se mostrou genotóxica.

Uso em idosos

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 4. CONTRAINDICAÇÕES.

Insuficiência hepática e renal

Não se dispõe, até o momento, de dados sobre o uso da associação diosmina + hesperidina em portadores de insuficiência hepática ou renal.

Gravidez e lactação

Não se observou comprometimento da função reprodutiva em ratos após administração de dose correspondente a 37 vezes a dose terapêutica diária da associação diosmina + hesperidina, não se observando também comprometimento da fertilidade, embriotoxicidade ou alterações do desenvolvimento peri e pós-natal.

Em ratos *Wistar* que receberam dose única de 10mg/kg de diosmina, observou-se passagem transplacentária mínima, com exposição fetal a dose de 0,003% da dose administrada à mãe. Observou-se passagem discreta da diosmina para o leite materno, resultando em exposição do recém-nascido a dose de aproximadamente 1% da dose administrada à mãe.

Os resultados de um estudo epidemiológico que avaliou os dados de 8.998 gestantes que receberam medicamentos venotônicos durante a gestação não evidenciaram risco aumentado para a ocorrência de efeitos adversos materno-fetais nesta população (Lacroix, 2016). Dentre os venotônicos prescritos nestes casos, os mais frequentes foram a hesperidina (17,7%) e a diosmina (16,9%).

A administração diosmina + hesperidina se mostrou efetiva e segura no tratamento de hemorroidas internas durante a gestação (Buckshee, 1997).

Categoria de risco na gravidez: B.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Demonstrou-se que a diosmetina, metabólito absorvido da diosmina, é um potente inibidor *in vitro* das enzimas CYP3A4/5 e de CYP2C8/9 do citocromo P450, responsáveis pela metabolização do metronidazol e do diclofenaco, respectivamente (Quintieri, 2008; Quintieri, 2010; Quintieri, 2011). Estes achados apresentam potencial relevância clínica uma vez que poderiam representar a ocorrência de interações farmacocinéticas quando da administração concomitante de diosmina + hesperidina e fármacos metabolizados por estas vias.

Em voluntários sadios, a administração de diosmina 500mg alterou de modo significativo a metabolização do metronidazol (parâmetros farmacocinéticos no plasma e na urina) devido à inibição das enzimas do citocromo P450 (Rajnarayana, 2003).

A hesperidina inibe as isoenzimas CYP1A e CYP1B1 do citocromo P450. Além de sua atividade inibitória sobre o citocromo P450, a hesperidina reduz o metabolismo de primeira passagem de alguns fármacos, como o diltiazem, o verapamil e a vincristina (Roohbakhsh, 2014).

Durante o programa de desenvolvimento clínico, não houve evidências de incompatibilidade ou interação entre diosmina + hesperidina e fármacos empregados no tratamento de distúrbios cardiovasculares, endócrinos, hormonais, psiquiátricos, respiratórios, reumatológicos, vitaminas ou anti-infecciosos.

Não há casos documentados de reações adversas devidas à interação de diosmina + hesperidina e outros fármacos. Entretanto, sua administração concomitante com drogas metabolizadas pelo citocromo P450 ou com aspirina e outros agentes com ação anticoagulante (devido à redução que promove da agregação eritrocitária e da viscosidade sanguínea) deve ser feita com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Perivasc® 500 mg: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Perivasc® 1.000 mg: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Perivasc® 500 mg: Comprimido revestido, oblongo, biconvexo, salmão a salmão escuro, sem vinco.

Perivasc® 1.000 mg: Comprimido revestido, oblongo, biconvexo, salmão a salmão escuro, liso 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

Perivasc® 500 mg

Na insuficiência venosa dos membros inferiores, no período pré e pós-operatório de safenectomia e na dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica: A posologia é de 2 comprimidos revestidos ao dia por via oral: um pela manhã e outro à noite, de preferência durante as refeições.

Nas crises hemorroidárias e pós hemorroidectomia: A posologia deve ser aumentada para 2 comprimidos, 3 vezes ao dia (total de 6 comprimidos ao dia), por 4 dias, seguido de 2 comprimidos, 2 vezes ao dia (total de 4 comprimidos ao dia), por 3 dias.

A duração máxima do tratamento é de 2 a 3 meses.

Perivasc® 1.000 mg

Na insuficiência venosa dos membros inferiores, no período pré e pós-operatório de safenectomia e na dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica: A posologia é de 1 comprimido revestido ao dia, por via oral, pela manhã, de preferência durante o café da manhã.

Nas crises hemorroidárias e pós hemorroidectomia: A posologia deve ser aumentada para 1 comprimido, 3 vezes ao dia (total de 3 comprimidos ao dia), por 4 dias, seguidos de 1 comprimido, 2 vezes ao dia (total de 2 comprimidos ao dia), por 3 dias.

A duração máxima do tratamento é de 2 a 3 meses.

Caso desejar, os comprimidos de Perivasc® podem ser dissolvidos em água antes do consumo. O consumo deve ser imediato após a dispersão. Nesse caso, você deve dissolver o comprimido em um copo de água com quantidade suficiente para completa dissolução até que uma suspensão homogênea seja obtida.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão classificados usando a seguinte frequência:

Muito comum ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): insônia, tontura, cefaleia, eczema e pitíase rósea.

Reações com frequência desconhecida: vertigem, ansiedade, fadiga, hipotensão, palpitação, dor abdominal, epigastralgia.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdose relacionada à ingestão de diosmina + hesperidina.

Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar medidas de suporte e monitorização das funções vitais.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allegra C, Bartolo Jr M, Carioti B *et al.* An original microhaemorrhological approach to the pharmacological effects of Daflon 500mg in severe chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc.* 1995;15(Suppl 1):50-4.
- Amiel M, Barbe R. Étude de l'activité pharmacodynamique de Daflon 500 mg. *Ann Cardiol Angeiol.* 1998;47(3):185-8.
- Boccalon H, Salvadori C, Benedittini D *et al.* Therapeutic equivalence of two dosage forms of a micronized flavonoid fraction in patients with chronic venous insufficiency. *Cur Ther Res.* 1996;57(10):757-66.
- Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;57(2):145-51.
- Burak F, Gunduz T, Simsek M *et al.* Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500 mg: a review. *Phlebology* 2009; 16(3): 290-4.
- Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology.* 1994;45(6 Pt 2):566-73.
- Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology.* 1994;45(6 Pt 2):574-8.
- Guilhous JJ, Février F, Debure C *et al.* Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1997;17 Suppl 1:21-6.
- Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F *et al.* Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. *Br J Surg.* 1995;82(8):1034-5.
- Ibegbuna V, Nicolaidis AN, Sowade O *et al.* Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology.* 1997;48(1):45-9.
- Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C *et al.* First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology.* 2016;31(5):344-8.
- Lenkovic M, Zgombic ZS, Blazic TM *et al.* Benefit of Daflon 500mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms. *Phlebology.* 2012;19(2):79-83.
- Menyhei G, Acsady G, Hetenyi A *et al.* Chronobiology and clinical activity of Daflon 500mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology.* 1994;9(suppl 1):15-8.
- Quintieri L, Palatini P, Nassi A *et al.* Flavonoids diosmetin and luteolin inhibit midazolam metabolism by human liver microsomes and recombinant CYP3A4 and CYP 3A5 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2008 Mar 15;75(6):1426-37.
- Quintieri L, Bortolozzo S, Stragliotto S *et al.* Flavonoids diosmetin and hesperitin are potent inhibitors of cytochrome P450 2C9-mediated drug metabolism in vitro. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25(5):466-76.
- Quintieri L, Palatini P, Moro S *et al.* Inhibition of cytochrome P450 2C8-mediated drug metabolism by the flavonoid diosmetin. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(6):559-68.
- Rajnarayana K, Reddy MS, Krishna DR. Diosmin pretreatment affects bioavailability of metronidazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(12):803-7.
- Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F *et al.* Neuropharmacological properties and pharmacokinetics of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin--a mini-review. *Life Sci.* 2014;113(1-2):1-6.
- Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI *et al.* Stripping of the great saphenous vein 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.
- Veverková L, Jedlická V, Wechsler J *et al.* Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500mg to postoperative symptoms. *Phlebology.* 2006; 13:195-201.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1096

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi – CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/12/2022.

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA 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
30/06/2014	0512539/14-1	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	comprimido revestido 450 mg + 50 mg
29/04/2016	641465/16-9	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Apresentações - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Cuidados De Armazenamento Do Medicamento - Dizeres Legais	VPS	comprimido revestido 450 mg + 50 mg
13/07/2019	0561114/18-8	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	comprimido revestido 450 mg + 50 mg
25/09/2019	2255150/19-6	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Inclusão de nova concentração 1000 mg (900 mg + 100mg) e nova indicação.	VPS	comprimido revestido 450 mg + 50 mg comprimido revestido 900 mg + 100 mg
20/12/2019	3517839/19-6	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2018	0883216/18-1 1008832/18-6	Alteração maior de excipiente Alteração nos cuidados de conservação	16/12/2019	Composição 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento? 7. Cuidados de conservação e armazenamento	VPS	comprimido revestido 450 mg + 50 mg
15/05/2020	1525227/20-2	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	comprimido revestido 900 mg + 100 mg

27/08/2020	288799/20-3	10454 ESPECÍFIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções 4. Contraindicaçõ es	VPS	comprimido revestido 900 mg + 100 mg
21/04/2021	1524749210	10454 ESPECÍFIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	comprimido revestido 900 mg + 100 mg
-	-	10454 ESPECÍFIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	comprimido revestido 900 mg + 100 mg