

Hismerid

(diosmina + hesperidina)

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

450 mg + 50 mg e 900 mg + 100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Hismerid

diosmina
hesperidina

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 450 mg + 50 mg e 900 mg + 100 mg, em embalagem com 10, 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 400, 430, 460 e 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Hismerid 450 mg + 50 mg contém:

diosmina.....450 mg
flavonoides expressos em hesperidina.....50 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: povidona, laurilsulfato de sódio, manitol, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry QX purple (copolímero de ácido polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio, monocaprilato de propilenoglicol álcool polivinílico, azul de indigotina 132 laca de alumínio).

Cada comprimido revestido de Hismerid 900 mg + 100 mg contém:

diosmina.....900 mg
flavonoides expressos em hesperidina.....100 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: povidona, laurilsulfato de sódio, manitol, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry QX purple (copolímero de ácido polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio, monocaprilato de propilenoglicol álcool polivinílico, azul de indigotina 132 laca de alumínio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores.
- Tratamento dos sintomas funcionais relacionados à insuficiência venosa do plexo hemorroidário.
- Alívio dos sinais e sintomas pré e pós-operatórios de safenectomia.
- Alívio dos sinais e sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia.
- Alívio da dor pélvica crônica associada à Síndrome da Congestão Pélvica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento das manifestações da insuficiência venosa crônica, funcional e orgânica, dos membros inferiores

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi realizado 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. Os participantes foram randomizados para receber a associação diosmina + hesperidina em dose diária total de 1.000 mg, divididos em duas tomadas, ou placebo, até a cicatrização da úlcera ou por até no máximo dois meses. Nos 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. O tempo para a cicatrização foi significativamente menor no grupo tratado com diosmina + hesperidina *versus* placebo. 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. 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) (GUILHOU et al., 1997).

Um estudo multicêntrico internacional envolvendo 5.052 pacientes com duração de 2 anos, com pacientes sintomáticos para insuficiência venosa crônica (C0s – C4 – Classificação Clínica CEAP) com ou sem refluxo venoso, divididos em grupos, placebo e grupo de tratamento ativo. O tratamento ativo consistiu na administração de FPPM na dose diária de 1000 mg. Durante o tratamento com FPPM todos os sintomas (dor, peso nas pernas, formigamento e câimbras) apresentaram uma forte melhora, sobretudo no grupo com refluxo venoso, em comparação ao outro grupo. A avaliação do índice de Qualidade de Vida foi significativamente melhorada independente do grupo, com ou sem refluxo venoso. A melhora significativa e progressiva dos sinais de insuficiência venosa crônica se refletiu em alterações significativas

na classificação CEAP, i.e., de estágios mais severos para estágios mais leves. A melhora clínica contínua acompanhou o período de tratamento durante 6 meses, com melhora progressiva também dos índices de qualidade de vida de todos os pacientes (JANTET, 2000). Em estudo aberto, multicêntrico, controlado, randomizado, 140 pacientes portadores de insuficiência venosa crônica e úlcera de perna foram divididos em dois grupos, tratamento de compressão associado a medicamento tópico; e este tratamento associado à FFPM na dose diária de 1000mg por 24 semanas. O percentual de pacientes com úlcera de perna cicatrizada ao término do período de tratamento foi definitivamente maior no grupo tratado com FFPM (GLINSKI et al., 1999).

Em estudo clínico com participação de 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. 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 (LENKOVIC et al., 2012).

Um tratamento com a associação diosmina + hesperidina administrada em dose diária de 1.000 mg divididos em duas tomadas ou em tomada única diária foi avaliada em ensaio clínico duplo-cego, randomizado, conduzido em pacientes adultos portadores de insuficiência venosa crônica sintomática leve a grave, tratados ambulatorialmente. 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 ou em tomada única diária, pela manhã. Os resultados evidenciaram intervalos de confiança que se mantiveram dentro dos limites de equivalência terapêutica, 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 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 (BOCCALON et al., 1996).

Em estudo duplo-cego placebo controlado incluindo 160 pacientes (134 mulheres e 26 homens), a eficácia de FFPM na dose diária de 1000mg por dois meses, foi dirigida aos sintomas (desconforto, peso, dor, câibras noturnas, sensação de inchaço, vermelhidão/cianose, calor/queimação, sinais clínicos (condição da pele, distúrbios tróficos) e edema de perna. Desde o primeiro mês e continuamente até o final do segundo mês, a intensidade máxima dos sintomas foi significativamente reduzida no grupo do FFPM comparado ao grupo placebo (GILLY; PILLION; FRILEUX, 1994).

Estudo multicêntrico internacional, fase III, duplo-cego, randomizado, grupos paralelos, realizado em pacientes que sofrem de doença venosa crônica sintomática demonstraram não-inferioridade estatisticamente significativa de diosmina + hesperidina 1000 mg (suspensão oral, um envelope por dia) *versus* diosmina + hesperidina 500 mg (comprimido de 500 mg, 2 comprimidos por dia) na melhoria no desconforto nos membros inferiores avaliada por uma escala visual analógica de 10 centímetros após 8 semanas de tratamento. A melhoria no desconforto dos membros inferiores foi clinicamente relevante, com resultados semelhantes entre os grupos. Os resultados também mostraram uma melhora clinicamente relevante da dor nas pernas, sensação de peso nas pernas e qualidade de vida, com resultados semelhantes entre os grupos. O perfil de segurança de diosmina + hesperidina 1000 mg (suspensão oral, uma vez ao dia) foi semelhante ao Daflon de 500 mg (comprimido de 500 mg, duas vezes ao dia). A suspensão oral de Fração Flavonóica Purificada Micronizada de 1000 mg, uma vez ao dia, foi bem tolerada durante o período de tratamento de 8 semanas, assim como o comprimido de Fração Flavonóica Purificada Micronizada de 500 mg, duas vezes ao dia, com eventos adversos emergentes (CARPENTIER et al., 2017).

O tratamento dos sintomas funcionais relacionados a insuficiência do plexo hemorroidário

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 90 pacientes (49 no grupo FFPM e 41 no grupo placebo) com crise hemorroidária aguda foram tratados durante 7 dias no seguinte esquema: 3000 mg de FFPM diariamente durante os primeiros 4 dias e, em seguida, 2000 mg de FFPM diariamente durante 3 dias. Os critérios de eficácia foram avaliados conforme evolução dos sinais e sintomas (dor e edema, os mais frequentemente reportados), sangramento, tenesmo, prurido, secreção de muco, e prolapso. A eficácia global do tratamento avaliada pelo paciente foi considerada como muito boa ou boa em 75,6% dos pacientes no grupo FFPM *versus* 39% dos pacientes no grupo placebo. A avaliação alcançou uma eficácia muito boa ou boa em 75,5% dos pacientes no grupo de FFPM *versus* 39% no grupo placebo (JIANG; CAO, 2006).

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. 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 500 mg (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, 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. A taxa de melhora das lesões anatômicas entre o início e o final do tratamento foi maior no grupo tratado com diosmina + hesperidina comparado ao grupo placebo. 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. 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 (COSPITE, 1994).

A associação diosmina + hesperidina na redução da incidência de hemorragia pós-hemorroidectomia foi avaliada em ensaio clínico randomizado e controlado. Foram incluídos no estudo 228 pacientes consecutivos portadores de hemorroidas prolapgadas 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 500 mg 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). Houve a presença de sangramento evidenciado no grupo controle não tratado ao invés do grupo que recebeu a associação de diosmina + hesperidina, além disso, houve participantes do grupo controle que apresentaram estreitamento anal leve que respondeu à aplicação de dilatador anal e suplementação com fibras na dieta, diferente do grupo tratado com diosmina + hesperidina (HO et al., 1995).

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

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 1000 mg no período pré e pós-operatório e um grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). Os pacientes tratados com diosmina + hesperidina no período pré e pós-operatório de safenectomia obtiveram uma redução da intensidade da dor pós-operatória, redução dos hematomas pós-operatórios, aceleração da reabsorção dos hematomas e aumento da tolerância ao exercício no período pós-operatório (SAVELJEV et al., 2008).

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 1000 mg no período pré e pós-operatório e um grupo controle (pacientes não tratados com diosmina + hesperidina). 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) (VEVERKOVÁ et al., 2006).

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

Revisão de estudos clínicos (estudo clínico duplo-cego, randomizado e cruzado, envolvendo 10 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva e estudo clínico envolvendo 20 mulheres com diagnóstico de Síndrome Pélvica Congestiva) demonstrou que pacientes tratadas com diosmina + hesperidina na dose diária de 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) (BURAK et al., 2009).

Eficácia no alívio dos sintomas pós-operatórios de hemorroidectomia

A eficácia da associação diosmina + hesperidina na redução da incidência de hemorragia pós-hemorroidectomia foi avaliada em ensaio clínico randomizado e controlado. Foram incluídos no estudo 228 pacientes consecutivos portadores de hemorroidas prolapgadas 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. 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 (HO et al., 1995).

Estudo clínico prospectivo e randomizado, envolvendo 112 pacientes enquadrados no terceiro ou quarto estágio de sintomas provenientes da patologia de hemorroidas e com indicação cirúrgica para a retirada da veia hemorroidal, foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle). De acordo com os resultados obtidos, os pacientes tratados com diosmina + hesperidina 500 mg micronizada, apresentaram uma redução significativa no sintoma da dor pós-operatória do que os pacientes do grupo controle que não foram tratados com diosmina + hesperidina 500 mg. Além disso, pode-se ainda observar um menor consumo de analgésicos e um menor período de hospitalização no grupo tratado com diosmina + hesperidina micronizada 500 mg conforme os resultados descritos no estudo (COLAK et al., 2003).

Estudo clínico cego e randomizado, foi realizado envolvendo 86 pacientes com indicação para procedimento cirúrgico devido ao critério de inclusão: estágio III e IV do quadro patológico de hemorroidas. Os pacientes envolvidos no estudo foram randomizados em dois grupos (grupo tratamento e grupo controle) e os resultados obtidos demonstraram que os pacientes tratados com diosmina + hesperidina micronizada

500 mg apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos seguintes sintomas: dor, sangramento, peso e prurido após a realização da cirurgia do que no grupo controle de pacientes que não foram tratados com diosmina + hesperidina 500 mg (HUANG et al., 2011).

Referências bibliográficas

- GUILHOU, J.J. et al. Benefito of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. *International Journal of Microcirculation*, v. 17, n. Suppl. 1, p. 21-26, 1997.
- JANTET, G. RELIEF Study: first consolidated European data. *Angiology*, v. 51, n. 1, p. 31-37, 2000.
- GLIŃSKI, W. et al. *The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomized study*. *Phlebology*, v. 14, n. 4, p. 151-157, 1999.
- LENKOVIĆ, M. et al. *Benefit of Daflon 500 mg in the reduction of chronic venous disease-related symptoms*. *Phlebology*, v. 19, n. 2, p. 79-83, 2012.
- BOCCALON, H. et al. *Therapeutic equivalence of two dosage forms of a Micronized Flavonoid Fraction in Patients with chronic venous insufficiency*. *Current Therapeutic Research*, v. 57, n. 10, p. 757-766, 1996.
- GILLY, R.; PILLION, G.; FRILEUX, C. *Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the veno lymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebo-controlled study*. *Phlebology*, v. 9, n. 2, p. 67-70, 1994.
- CARPENTIER, P. et al. *Clinical efficacy and safety of a new 1000mg suspension versus twice-daily 500 mg tablets of MPFF in patients with symptomatic chronic venous disorders: a randomized controlled trial*. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, v. 36, n. 5, p. 402-409, 2017.
- JIANG, Z.; CAO, J. *The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes*. *Current medical research and opinion*, v. 22, n. 6, p. 1141-1147, 2006.
- COSPITE, M. *Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids*. *Angiology*, v. 45, 1994.
- HO, Y.H. et al. *Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy*. *British journal of surgery*, v. 82, n. 8, p. 1034-1035, 1995.
- SAVELJEV, V. S. et al. *Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFENCE)*. *Phlebology*, v. 15, n. 2, p. 45, 2008.
- VEVERKOVÁ, L. et al. *Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery with Diosmina + Hesperidina in the Czech Republic and benefit of Daflon® 500 mg to postoperative symptoms*. *Phlebology*, v. 13, p. 193-199, 2006.
- BURAK, F. et al. *Chronic pelvic pain associated with pelvic congestion syndrome and the benefit of Daflon 500 mg: a review*. *Phlebology*, v. 16, n. 3, p. 290-294, 2009.
- HUANG, H-G et al. *How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open hemorrhoidectomy*. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 17, n. 11, p. 1448, 2011.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A fração flavonoide purificada micronizada (FFPM) expressos em diosmina e hesperidina, respectivamente, inibem reações inflamatórias, ativação, migração e adesão leucocitária. Previnem danos endoteliais e diminuem a permeabilidade capilar induzida por bradicininas. São recomendados nos estágios iniciais de insuficiência venosa crônica assim como em estágios mais avançados, em adição à terapia de compressão, cirurgia ou escleroterapia (WOLLINA et al., 2006).

Em se tratando de farmacologia, a diosmina e a hesperidina exercem uma ação sobre o sistema vascular de retorno da seguinte maneira:

- nas veias, diminui a distensibilidade venosa e reduz a estase venosa;
- na microcirculação, normaliza a permeabilidade capilar e reforça a resistência capilar;
- ao nível linfático: aumento da drenagem linfática por diminuir a pressão intra-linfática e aumentar o número de linfáticos funcionais, promovendo uma maior eliminação do líquido intersticial (DAFLON, 2019). A hesperidina em combinação com diosmina, mostra um efeito protetor marcante contra doenças inflamatórias, tanto in vivo como in vitro, possivelmente através de um mecanismo envolvendo uma inibição da síntese de eicosanoides e/ou atividade antioxidante de eliminação de radicais livres. Além disso, o Daflon demonstrou melhorar múltiplos aspectos histológicos da inflamação aguda e características das reações inflamatórias da doença crônica. Possui potente atividade anti-edematosa e reduz a síntese de PGE2 e PGF2 em processos inflamatórios granuloma (GARG et al., 2001).

As ações farmacológicas 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:

Efeitos hemorreológicos: entre os principais efeitos, evidenciam-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 dos tecidos, redução da deposição de fibrina ao redor da microcirculação e redução do acúmulo de leucócitos no endotélio capilar. A patogênese da hemorroida pode envolver a estase venosa e inflamação, levando a erosão da parede do vaso e ao sangramento anal. A formulação de flavonoides pode aliviar sintomas agudos por um mecanismo que aumenta o tônus venoso, a supressão de mediadores inflamatórios e o aumento da drenagem linfática (BUCKSHEE et al., 1997).

Sistema venoso: a combinação do aumento da pressão venosa, distorção valvular e irregularidades da parede venosa com estase e esvaziamento inadequado das veias são características anatomo-funcionais da doença venosa crônica, 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 da tensão de cisalhamento, 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 sequenciais (STRUCKMANN; NICOLAIDES, 1994).

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 1.000 mg da associação durante 28 dias (ALLEGRA et al., 1995).

Ações sobre a microcirculação: estudos com a administração de FFPM previnem significativamente a redução dos capilares funcionais induzidos pela escleroterapia, aumentando a capacitância e melhorando a hiperatividade capilar (SOUZA et al., 2014).

Sistema linfático: estudos com a FFPM demonstraram sua ação no aumento da contração e na melhora da drenagem do sistema linfático, além de reduzir a concentração protéica dos tecidos e também na pressão intralinfática. A sua redução resulta no aumento do número de capilares linfáticos funcionantes (LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2003).

Resposta inflamatória: a interação dos leucócitos com o endotélio é um dos fatores mais importantes para o desencadeamento das reações inflamatórias que acompanham a doença vascular crônica, 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) (COLERIDGE-SMITH; LOK; RAMELET, 2005).

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 e hesperidina em ratos tratados com tioacetamida por 30 dias, observou-se efeito não significativo 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 (CYPRIANI et al., 1993).

Farmacocinética

Absorção: a diosmina é rapidamente transformada pela flora intestinal e absorvida como diosmetina, sua forma aglicona; a forma inalterada de diosmina não parece ser absorvida. Aproximadamente metade de uma dose oral de 500 mg de MPFF marcada foi absorvida em até 48 horas após a administração em voluntários saudáveis. Flavonóides são pouco solúveis em água. A micronização é uma técnica muito bem estabelecida que permite se obter um maior controle do processo de dissolução e uma maior absorção dos princípios ativos no trato gastrointestinal e, portanto, reduz as variações farmacocinéticas interindividuais (JANTET G., 2002).

A micronização da diosmina aumenta significativamente a sua absorção intestinal em comparação à diosmina não micronizada (57,9 vs 32,7%) durante o período de 0 a 168 horas pós administração. (LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2003).

Distribuição: a diosmetina, uma vez absorvida, apresenta um período de rápida distribuição seguido de um período de eliminação mais lenta. O pico da concentração plasmática em humanos ocorre 1 hora após a ingestão, e a concentração plasmática começa a diminuir lentamente após 2 horas. O volume médio de distribuição de uma dose de 10mg/kg de diosmina não micronizada foi 62 litros. Estudos em animais demonstraram que diosmetina marcada e/ou seus metabólitos são amplamente distribuídos pelo corpo. (LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2003).

Biotransformação: a diosmetina é rápida e extensivamente degradada em ácidos fenólicos ou seus derivados conjugados com glicina, os quais são eliminados na urina; a diosmina e a diosmetina não metabolizadas são excretadas pelas fezes. O metabólito predominante, o ácido 3-hidroxi-fenilpropiónico, é eliminado principalmente na sua forma conjugada. Outros metabólitos encontrados em pequenas proporções ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico, o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético e o ácido 3,4-diidroxibenzoico. Porém, é possível que metabólitos ainda não identificados também possam ser responsáveis pela atividade farmacológica da diosmina. (LYSENG-WILLIAMSON; PERRY, 2003).

Eliminação: a eliminação de diosmina micronizada é relativamente rápida: 34% da dose é excretada durante as primeiras 24 horas e 86% durante as primeiras 48 horas. As formas não metabolizadas de diosmina e diosmetina não são excretadas na urina, e a excreção cumulativa da dose nas fezes e urina é de 100% (109 +/-23% 0-168 horas). A diosmina não modificada nas fezes corresponde à diosmina não absorvida, como indicado pela baixa excreção pelas vias biliares de ratos de diosmina marcada. A meia vida de eliminação é de 11 horas (LYSENG-WILLIAMSON, PERRY, 2003).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hismerid não deve ser utilizado nos casos de hipersensibilidade previamente conhecida a substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Categoria de risco na gravidez: B

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de Hismerid 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.

Gravidez, lactação, teratogenicidade e fertilidade

O medicamento encontra-se na categoria B de risco na gravidez, ou seja, estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal. Não há citação a nenhum evento adverso quando o medicamento foi administrado durante a gravidez.

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. 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. De qualquer maneira, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. O médico deverá ser informado sobre a ocorrência de gravidez e amamentação na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

Dados de estudos realizados em animais de laboratório não relatam toxicidade em relação às funções reprodutivas.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Idosos

Não há ensaios clínicos relatando uso deste produto especificamente na população idosa, desta forma, o uso deverá considerar risco/benefício.

Crianças

Hismerid não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados de estudos relacionados a ação do produto quanto a capacidade de operar máquinas ou dirigir. Contudo, de acordo com o mecanismo de ação da diosmina e da hesperidina, o medicamento em questão não tem influência ou sua influência é insignificante sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, vermelho allura 129 laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

CONTÉM corante e lactose.

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. Estes achados apresentam potencial relevância clínica uma vez que poderiam representar a ocorrência de interações farmacocinéticas quando da administração concomitante de diosmina + hesperidina e fármacos metabolizados por estas vias. Em voluntários saudáveis, a administração de diosmina 500 mg alterou de modo significativo a metabolização do metronidazol (parâmetros farmacocinéticos no plasma e na urina) devido à inibição das enzimas do citocromo P450.

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.

Não há 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 12 meses a contar da data de fabricação.

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

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

Hismerid apresenta-se na forma de um comprimido revestido, ovalado, não sulcado, de coloração roxa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso oral.

Posologia

Doença venosa crônica, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 2 comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e outro à noite.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 1 comprimido ao dia, preferencialmente pela manhã.

Os comprimidos devem ser administrados preferencialmente durante as refeições, por pelo menos 6 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Crise hemorroidária aguda, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 6 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante três dias. E após, 2 comprimidos ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 3 comprimidos ao dia durante os quatro primeiros dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante três dias.

E após, 1 comprimido ao dia por pelo menos 3 meses ou de acordo com a prescrição médica.

Período pré operatório de safenectomia, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 2 comprimidos ao dia.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 1 comprimido ao dia.

Os comprimidos devem ser administrados durante 4 a 6 semanas ou de acordo com a prescrição médica.

Período pós operatório de safenectomia, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 2 comprimidos ao dia.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 1 comprimido ao dia.

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

Período pós-operatório de hemorroidectomia, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 6 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 4 comprimidos ao dia durante 4 dias.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 3 comprimidos ao dia durante 3 dias e, em seguida, 2 comprimidos ao dia durante 4 dias.

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

Dor pélvica crônica associada à Síndrome de Congestão Pélvica, a posologia usual é:

Hismerid 450 mg + 50 mg: 2 comprimidos ao dia.

Hismerid 900 mg + 100 mg: 1 comprimido ao dia.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Os comprimidos de Hismerid podem se dissolvidos em água com auxílio de agitação antes de administrá-los, se assim os pacientes desejarem. Nesse caso, os comprimidos devem ser dissolvidos em um copo de água com quantidade suficiente para completa dissolução até que uma suspensão homogênea seja obtida e administrados imediatamente.

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 incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): colite.

Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): tontura, cefaléia, mal-estar, erupção cutânea, prurido e urticária.

Reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): dor abdominal, edema de face isolada, lábios e pálpebras.

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. Os eventos adversos mais frequentemente relatados em casos de superdose foram eventos gastrointestinais (como diarreia, náuseas, dor abdominal) e eventos cutâneos (como prurido, erupção cutânea). A gestão da superdose deve consistir no tratamento de sintomas clínicos.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2568.0341

**Registrado e produzido por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira**

**SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br**

USO SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada em 28/10/2025.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 450 mg + 50 mg e 900 mg + 100 mg, em embalagem com 10, 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 400, 430, 460, e 500 comprimidos.
21/11/2024	1592954/24-3	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP VPS	Comprimido revestido de 450 mg + 50 mg e 900 mg + 100 mg, em embalagem com 10, 30, 60, 90, 100 e 120 comprimidos. Comprimido

									revestido de 450 mg + 50 mg e 900 mg + 100 mg, em embalagem com 10, 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 230, 260, 300, 330, 360, 400, 430, 460, e 500 comprimidos.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--