C

Diosmin and hesperidin world-wide preparations

A. Product inserts with supporting data

Daflon 500	United States
Diosmine	France
Daflon 500 mg coated tablets	France
Diosmin Merck 600 mg tablets	France
Daflon 500	Latin Countries

B. Products on the market with diosmin as an ingredient

Flavomin-C	United States
VeinoTonic	United States
Dio 300 mg tablets	France
Diosmil 300 mg tablets	France
Diosmine RPG 300 mg tablets	France
Diosmine-Ratiopharm 300 mg tablets	France
Diovenor 150 mg tablets	France
Diovenor 300 mg tablets	France
Diovenor 600 mg tablets	France
Diovenor 600 mg powder	France
Endium 300 mg tablets	France
Endium 300 mg powder	France
Flebosmil 300 mg tablets	France
Flebosmil 300 mg powder	France
Flebosmil 600 mg tablets	France
Litosmil 300 powder	France
Mediveine 300 mg tablets	France
Mediveine 600 mg tablets	France
Preparation H Veinotonic 300 mg tablets	France
Veineva 600 mg tablets	France
Venirene 300 mg tablets	France
Venirene 600 mg tablets	France
Arvenum	Italy
Daflon	Switzerland
Daflon	Belgium
Daflon	Italy
Flebosten	Italy
Hemerven	Switzerland
Tovene	Frg
Ven Detrix Diosmine	Belgium
Ven-Detrix	Switzerland
Venosmine	Italy

DAFLON 500

Content Micronized purified flavonoidic fraction (diosmin 450 mg, hesperidin 50 mg).

Description Each tablet contains micronized flavonoid fraction 500 mg (diosmin 450 mg and hesperidin 50 mg).

Daflon 500 also contains the following excipients: Carboxymethylcellulose sodium, microcrystalline cellulose, gelatin, magnesium stearate, talc, white beeswax, glycerol, hydroxypropylmethylcellulose (2910), polyethylene glycol 6000, sodium lauryl sulfate, yellow iron oxide, red iron oxide and titanium dioxide.

The innovation with Daflon 500 consists of the micronization of its active constituent from particles of 30-60 microns to particles of <2 microns. This new and optimized form allows Daflon 500 to increase venous tone from the first 2-tab dose and by the 1st hour and provides Daflon 500 with added clinical efficacy.

Actions Daflon 500 is a phlebotonic drug and a vascular protecting agent.

The efficacy of Daflon 500 is accounted for by its specific action on the principal elements of venous disease.

Daflon 500 is phlebotonic: It reinforces venous tone by prolonging the activity of parietal noradrenaline. Thus, Daflon 500 decreases venous capacitance, venous distensibility and venous emptying time.

Daflon 500 protects the microcirculation by fighting the microcirculation-damaging process; it combats venous inflammation by decreasing leukocyte activation, and as a consequence, by inhibiting the release of inflammatory mediators, principally free radicals and prostaglandins. Thus, Daflon 500 normalizes capillary permeability and strengthens capillary resistance.

Daflon 500 acts on the lymphatic system: It improves lymphatic drainage by increasing lymph flow and lymph oncotic pressure. This action on the lymphatic system associated with a phlebotonic and vasculoprotective effect, explains the activity of Daflon 500 on CVI-associated edema.

Double-blind, placebo-controlled studies have demonstrated Daflon 500's efficacy on chronic venous insufficiency. Daflon 500 significantly improves disabling symptoms of venous insufficiency which affect everyday active life: Heavy legs, pain, heat sensation, edema, functional impairment, nocturnal cramps and restless legs.

In addition to conventional compression therapy, Daflon 500 has also demonstrated to cure 3 times as many venous leg ulcers as placebo, and to accelerate their complete healing.

Daflon 500 is highly effective in the treatment of chronic hemorrhoidal disease. It significantly improves subjective symptoms and objective signs, eg anal discomfort, pain, redness, anal discharge, proctitis, tenesmus, pruritus, erythema and bleeding. Daflon 500 also significantly reduces the frequency, severity and duration of acute hemorrhoidal attacks.

Indication Organic & functional chronic venous insufficiency of the lower limbs; heavy legs, pain, nocturnal cramps. Hemorrhoidal disease, acute hemorrhoidal attacks.

Dosage **Chronic venous insufficiency** 2 tab daily. **Acute hemorrhoidal attacks** 6 tab/day for the 1st 4 days, then 4 tab/day for 3 days, 2 tab thereafter. **Chronic hemorrhoids** 2 tab daily.

Special Precaution | Lactation.
Adverse Reaction | Minor GI & neurovegetative disorders.
Storage
Presentation & Packing

Form	Packing / Price	Photo
Coated tab	30's	

@ Copyright WorldMedic.All Right Reserved.1999-2000

TRANSLATION

DIOSMIN

Introduction in Medical Data Bank: 18/2/1992
Last updated: 2/6/1997
State: validated

- Identification of the substance
- Pharmacological Properties
- Mechanisms of action
- Therapeutic effects
- Therapeutic indications
- Side Effects
- Teratogenic effects
- Pharmacodependence
- Contraindications
- Administration
- Dosing
- Pharmacokinetics
- Bibliography
- Specialties containing the substance

Identification of the substance

Chemical formula:
7[[6-O-6-désoxy-alpha-L-mannopyranosyl)-bêta-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one

Synonyms

CAS: 520-27-4 DCF: DIOSMIN
DCIp: DIOSMIN
Synonyms: BAROSMIN
Slip: 2443
ID number for experimental drug: SE 4601
pINN: DIOSMIN

Chemical Classes

- FLAVONOID
- FLAVONOSIDE

Pharmacological Properties

1. PHLEBOTONIC (principal effect)

Mechanisms of Action

1. Principal mechanisms of action
   Increases capillary wall resistance and venous tone
   Antioxidant activity
   Anti-inflammatory activity that inhibits the synthesis of certain prostaglandins
   - Biochem Pharmacol 1993;45:1531-1535.

TRANSLATION

- Angiology 1994;45:554-559.

Therapeutic Effects

1. PHLEBOTONIC (principal effect)

Therapeutic indications

1. VENOUS INSUFFICIENCY (principal indication)
2. CAPILLARY FRAGILITY (principal indication)
3. HEMORROIDAIAL CRISIS (secondary indication)

Side effects

1. DIGESTIVE TROUBLE (VERY RARE)
2. NAUSEA (RARE)

Effects on Offspring

Non Teratogenic in animals
Studies conducted in rats and mice.
No information in humans

Pharmaco – Dependence

NO

Contrandications

1. PREGNANCY
No information.

2. NURSING
No information.

3. HYPERSENSITIVITY

Route Of Administration

1. ORAL

Dosing and Administration

Usual adult dose by the oral route: 400 to 600 milligrams per day divided in 2 doses.

Particular dosing:
For hemorrhoidal crisis: 4.5 grams per day for 3 days then 2.75 grams per day thereafter
- Med gas Fr 1977;84:3286-3290.

TRANSLATION

Pharmacokinetic

- Half Life: 26-43 Hours

Absorption
Not detectable in plasma.
Present in the aglycone form diosmetin reaches a peak plasma level of 400 ng/ml 1 hour after an oral dose of 10 mg/kg.

Distribution
Volume of distribution = 60 liters, indicating an affinity for tissue.

Half-life
The plasma elimination half-life of diosmetin is 26—43 hours.

Metabolism
Quickly metabolized in the lumen of the esophagus or at the hepatic level.

Elimination
* Renal route: eliminated as conjugated metabolites.
After intravenous administration, elimination is in the urine.

* Fecal route: after oral administration, elimination is in the urine and feces.

Bibliography

- Int J Wink Pharmacol Ther Toxicol 1992;30:29-33.

Specialties

Diosmin is the only active principal present in the following French formulations:

- DIO 300 mg tablets
- DIOSMIL coated 150 mg tablets (discontinued)
- DIOSMIL 300 mg tablets
- DIOSMINE MERCK 600 mg tablets
- DIOSMINE RPG 300 mg tablets
- DIOSMINE-RATIOPHARM 300 mg tablets
- DIOVENOR 150 mg tablets (discontinued)
- DIOVENOR 300 mg tablets
- DIOVENOR 600 mg tablets
- DIOVENOR 600 mg powder for drinkable abeyance in sachet
- ENDIUM 300 mg tablets
- ENDIUM 300 mg powder for drinkable solution
- FLEBOSMIL 300 mg tablets
- FLEBOSMIL 300 mg powder in a packet for drinkable solution
- FLEBOSMIL 600 mg tablets
- LITOSMIL 300 powder in a packet for drinkable solution
- MEDIVEINE 300 mg tablets
- MEDIVEINE 600 mg tablets
- PREPARATION H VEINOTONIC 300 mg tablets
- VEINEVA 600 mg tablets
- VENIRENE 300 mg tablets
- VENIRENE 600 mg tablets

TRANSLATION

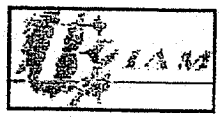
Diosmin is present in association with another substance in the following French formulations:

- DAFLON coated 500-mg tablets
- DAFLON Tablets

Diosmin is present in the following foreign formulations:

- ARVENUM (ITALY)
- DAFLON (SWITZERLAND)
- DAFLON (BELGIUM)
- DAFLON (ITALY)
- FLEBOSTEN (ITALY)
- HEMERVEN (SWITZERLAND)
- TOVENE (FRG)
- VEN DETREX DIOSMINE (BELGIUM)
- VEN-DETREX (SWITZERLAND)
- VENOSMINE (ITALY)

FRANCE



DIOSMINE

Introduction dans BIAM : 18/2/1992
Dernière mise à jour 2/6/1997
Etat : validée

- Identification de la substance
- Propriétés Pharmacologiques
- Mécanismes d'action
- Effets Recherchés
- Indications thérapeutiques
- Effets secondaires
- Effets sur la descendance
- Pharmaco-Dépendance
- Contre-Indications
- Voies d'administration
- Posologie & mode d'administration
- Pharmaco-Cinétique
- Bibliographie
- Spécialités contenant la substance

Identification de la substance

Formule Chimique :
7[[6-O-6-désoxy-alpha-L-mannopyranosyl)-bêta-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one

Ensemble des dénominations

CAS : 520-27-4
DCF : DIOSMINE
DCIp : DIOSMINE autre dénomination : BAROSMIN
bordereau : 2443
code expérimentation : SE-4601
pINN : DIOSMIN

Classes Chimiques

- FLAVONOIDE
- FLAVONOSIDE

Proprietés Pharmacologiques

1. PHLEBOTONIQUE (*principale certaine*)

Mécanismes d'action

1. *principal*
   Augmenterait la résistance capillaire et le tonus veineux.
   Posséderait une activité antiinflammatoire liée à une inhibition de la synthèse de différentes prostaglandines et à une activité antioxydante :
   - Biochem Pharmacol 1993;45:1531-1535.
   - Angiology 1994;45:554-559.

Effets Recherchés

1. PHLEBOTONIQUE (*principal*)

Indications Thérapeutiques

1. INSUFFISANCE VEINEUSE (*principale*)
2. FRAGILITE CAPILLAIRE (*principale*)
3. CRISE HEMORROIDAIRE (*secondaire*)

Effets secondaires

1. TROUBLE DIGESTIF (*CERTAIN TRES RARE*)
2. NAUSEE (*CERTAIN RARE*)

Effets sur la descendance

1. NON TERATOGENE CHEZ L'ANIMAL
   Etude chez le rat, la souris.
2. INFORMATION MANQUANTE DANS L'ESPECE HUMAINE

Pharmaco-Dépendance

1. NON

Contre-Indications

1. GROSSESSE

Information manquante.

2. ALLAITEMENT
   Information manquante.

3. HYPERSENSIBILITE A CETTE SUBSTANCE

Voies d'administration

- 1 - ORALE

Posologie et mode d'administration

Dose usuelle chez l'adulte par voie orale : quatre à six cents milligrammes par jour en 2 prises.

Posologie particulière :
Dans la crise hémorroïdaire : quatre grammes et cinq cents milligrammes par jour pendant 3 jours puis deux grammes et et deux cent cinquante milligrammes par jour les jours suivans :
- Gaz Med Fr 1977;84:3286-3290.

Pharmaco-Cinétique

- 1 - DEMI VIE 26 à 43 heure(s)

Absorption
Non détectable dans le plasma.
Présent sous forme de l'aglycone, la diosmétine qui présente un pic plasmatique voisin de 400 ng/ml une heure après une prise orale de 10 mg/kg.
Répartition
Important volume de distribution (60 l) témoignant d'une importante affinité tissulaire.
Demi-Vie
La demi-vie d'élimination plasmatique de la diosmétine se situe entre 26 et 43 heures.
Métabolisme
Rapidement métabolisé dans la lumière du tube digestif ou au niveau hépatique.
Elimination
* Voie rénale : sous forme de métabolites conjugués.
Après administration intraveineuse, l'élimination se fait dans les urines.

* Voie fécale : aprés administration orale l'élimination se fait à la fois dans les urines et les fèces.

Bibliographie

- Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992;30:29-33.

Spécialités

Principe actif présent en constituant unique dans les spécialités françaises suivantes

:

- DIO 300 mg comprimés
- DIOSMIL 150 mg comprimés enrobés (arrêt de commercialisation)
- DIOSMIL 300 mg comprimés pelliculés
- DIOSMINE MERCK 600 mg comprimés
- DIOSMINE RPG 300 mg comprimés pelliculés
- DIOSMINE-RATIOPHARM 300 mg comprimés
- DIOVENOR 150 mg comprimés (arrêt de commercialisation)
- DIOVENOR 300 mg comprimés pelliculés
- DIOVENOR 600 mg comprimés pelliculés
- DIOVENOR 600 mg poudre pour suspension buvable en sachet
- ENDIUM 300 mg comprimés
- ENDIUM 300 mg poudre pour solution buvable
- FLEBOSMIL 300 mg comprimés
- FLEBOSMIL 300 mg poudre pour suspension buvable en sachet
- FLEBOSMIL 600 mg comprimés pelliculés
- LITOSMIL 300 poudre pour suspension buvable en sachet
- MEDIVEINE 300 mg comprimés
- MEDIVEINE 600 mg comprimés
- PREPARATION H VEINOTONIC 300 mg comprimés
- VEINEVA 600 mg comprimés
- VENIRENE 300 mg comprimés
- VENIRENE 600 mg comprimés pelliculés

Principe actif présent en association dans les spécialités françaises suivantes :

- DAFLON 500 mg comprimés enrobés
- DAFLON Comprimés

Principe actif présent en constituant unique dans les spécialités étrangères suivantes :

- ARVENUM (ITALIE)
- DAFLON (SUISSE)
- DAFLON (BELGIQUE)
- DAFLON (ITALIE)
- FLEBOSTEN (ITALIE)
- HEMERVEN (SUISSE)
- TOVENE (RFA)
- VEN DETREX DIOSMINE (BELGIQUE)
- VEN-DETREX (SUISSE)
- VENOSMINE (ITALIE)

Retour à la page d'accueil

TRANSLATION

DAFLON 500 mg coated tablets

Introduction in BIAM: 18/2/1992
Last update: 26/7/1999

- Product Identification
- Presentation and Conditioning
- Composition
- Therapeutic properties
- Therapeutic indications
- Side effects
- Precautions
- Contraindications
- Route of administration
- Dosing and administration

Product Identification

Shape: Compressed coated tablets
Laboratory: SERVIER
Product: DAFLON

Events:

Approval of AMM 28/4/1986
First day of publication by the AMM 6/7/1986
First day on sale 15/5/1987

Presentation and Packaging

Package type 1

AMM number: 328660-0
1 bottle 30 units white
Events:

Collective agreement 26/4/1987
Enrollment SS 2/10/1992

Product dispensed from: pharmacy and hospitals
Present State: merchandised
Shelf life: 36 months
Regime: no list
Regimentation of the prices:
Reimbursement: 35%
Pharmacist's Price HT:.84 F
Retail Price TTC: 51.60 F
VAT: 2.10%

Package type 2

AMM number: 558335-4
1 thermoform packet(s) 100 units white

TRANSLATION

Events:

Collective agreement 12/6/1994
Product dispensed from: pharmacy and hospitals
Present State: merchandised
Shelf life: 36 months
Regime: no list

Composition

Expression of the composition: By dose

Active principles:

- DIOSMINE 450 mg 90%
- HESPERIDINE 50 mg
  Flavonoids expressed as hesperidin 10%

Inert Ingredients:

- CARBOXYMETHYLAMIDON SODIC EXCIPIENT
- CELLULOSE MICROCRISTALLINE EXCIPIENT
- GELATIN EXCIPIENT
- STEARATE OF MAGNESIUM excipient and coated
- TALC EXCIPIENT
- DIOXIDE OF TITANIUM COATED
- GLYCEROL COATED
- LAURYLSULFATE OF SODIUM COATED
- MACROGOL 6000 COATED
- HYPROMELLOSE COATED
- OXIDE OF IRON YELLOW stain (coated)
- OXIDE OF IRON RED stain (coated)

Therapeutic Properties

VASCULOPROTECTEUR (BIOFLAVONOIDE) (principal)
Bibliography: ATC class: C05C-A53.
- Pharmacology:
Acts on the vascular system:
. In veins, it decreases venous distensibility, reduces venous stasis; In the microcirculation it normalizes capillary permeability and reinforces capillary resistance.
- Clinical pharmacology :
Controlled, double blind studies that objectify and quantify the on venous hemodynamic activity have confirmed the pharmacological properties of this medicine.

Dose-related effects:
Statistically meaningful dose related effects have been established with the venous plethysmographic parameters: capacitance, distensibility, and emptying time. The best dose-related effects are achieved with 2 tablets.

Veinotonic Activity:
(Diosmin) increases venous tone: plethysmography with a mercury pressure gage of venous occulsion has shown a reduction in venous emptying time.

TRANSLATION

Microcirculatory activity:
Controlled, double blind studies have shown a statistically meaningful difference between (diosmin) and placebo. It increases the capillary resistance in patients with signs of capillary fragility as measured by angiosterrometry.
- Clinical trials:
Double blind placebo controlled clinical trials have shown the therapeutic activity of (diosmin), in the treatment of functional and organic chronic venous insufficiency of the lower limbs.

Therapeutic Indications

1. * * *
Treatment of symptoms related to venous insufficiency (the pain of heavy legs, restless legs)
- Symptoms of hemorrhoidal crisis
- Improvement of the symptoms in relation to veino - lymphatic insufficiency (heavy legs, pain, restless legs, nocturnal cramps).
- Subjective symptoms of hemorrhoidal crisis.
- Subjective symptoms of capillary fragility.

2. VENOUS INSUFFICIENCY

3. HEAVY LEGS

4. HEMORRHOIDIAL CRISIS

5. CAPILLARY FRAGILITY

Side Effects

1. DIGESTIVE DISTURBANCE (RARE)
Some cases of digestive disturbance have been reported, rarely causing treatment to stop.

2. NEUROVEGEATIVE DISTURBANCE
Some cases of neurovegeative disturbance have been reported, rarely causing treatment to stop.

Precautions

1. WARNING
Hemorrhoidial crisis:
The administration of this product does not replace other hemorrhoid treatment. The treatment must be short-term. If the symptoms don't resolve quickly, a proctology exam must be done and treatment must be reviewed.

2. PREGNANCY
Animal studies showed no teratogenic effect. To date, no ominous effects have be reported in humans

3. NURSING
In the absence of data on transfer in breast milk, treatment with diosmin is advised against when nursing.

TRANSLATION

Route of Administration

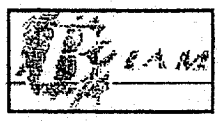
1 - ORAL

Dosing & Route of administration

- Two tablets per day,: 1 tablet at noon and 1 tablet in the evening.
- Hemorroidal Crisis: 6 tablets per day for 4 days, then 4 tablets per day for 3 days.

Instructions for use: take with meals.

FRANCE



DAFLON 500 mg comprimés enrobés

Introduction dans BIAM : 18/2/1992
Dernière mise à jour 26/7/1999

- Identification de la spécialité
- Présentation et Conditionnement
- Composition
- Propriétés Thérapeutiques
- Indications Thérapeutiques
- Effets secondaires
- Précautions d'emploi
- Voies d'administration
- Posologie et mode d'administration

Identification de la spécialité

Forme : COMPRIMES ENROBES
Etat : commercialisé
Laboratoire : SERVIER

Produit(s) : DAFLON

Evénements :

1. octroi d'AMM 28/4/1986
2. publication JO de l'AMM 6/7/1986
3. mise sur le marché 15/5/1987

Présentation et Conditionnement

Conditionnement 1

Numéro AMM : 328660-0
1 boîte(s) 30 unité(s) blanc

Evénements :

1. agrément collectivités 26/4/1987
2. inscription SS 2/10/1992

Lieu de délivrance : officine et hôpitaux
Etat actuel : commercialisé
Conservation (dans son conditionnement) : 36 mois
Régime : aucune liste

Réglementation des prix :
remboursé 35 %
Prix Pharmacien HT : 36.84 F
Prix public TTC : 51.60 F
TVA : 2.10 %

Conditionnement 2

Numéro AMM : 558335-4
1 plaquette(s) thermoformée(s) 100 unité(s) blanc

Evénements :

1. agrément collectivités 12/6/1994

Lieu de délivrance : hôpitaux
Etat actuel : commercialisé
Conservation (dans son conditionnement) : 36 mois
Régime : aucune liste

Composition

Expression de la composition : PAR UNITE DE PRISE

Principes actifs

- DIOSMINE 450 mg
  A 90%
- HESPERIDINE 50 mg
  Flavonoïdes exprimés en hespéridine 10%

Principes non-actifs

- CARBOXYMETHYLAMIDON SODIQUE excipient
- CELLULOSE MICROCRISTALLINE excipient
- GELATINE excipient
- STEARATE DE MAGNESIUM excipient et enrobage
- TALC excipient
- DIOXYDE DE TITANE enrobage
- GLYCEROL enrobage
- LAURYLSULFATE DE SODIUM enrobage

- MACROGOL 6000 enrobage
- HYPROMELLOSE enrobage
- OXYDE DE FER JAUNE colorant (enrobage)
- OXYDE DE FER ROUGE colorant (enrobage)

Propriétés Thérapeutiques

1. VASCULOPROTECTEUR (BIOFLAVONOIDE) (*principale*)
   Bibliographie : Classe ATC : C05C-A53.
   - En pharmacologie :
   Il exerce une action sur le système vasculaire de retour :
   . au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse; . au niveau de la microcirculation, il normalise la permeabilité capillaire et renforce la résistance capillaire.
   - En pharmacologie clinique :
   Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament.
   Relation dose/effet :
   l'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux :
   capacitance, distensibiliteéet temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés.
   Activité veinotonique :
   il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse.
   Activité microcirculatoire :
   des études contrôlées en double insu ont montre une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilite capillaire, il augmente la résistance capillaire mesurée par angiosterrométrie.
   - En clinique :
   Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique.

Indications Thérapeutiques

1. ***
   - Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).
   - Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

2. INSUFFISANCE VEINEUSE

3. JAMBE LOURDE

4. CRISE HEMORROIDAIRE

Effets secondaires

1. TROUBLE DIGESTIF
   Quelques cas de troubles digestifs banaux ont été décrits, n'obligeant jamais à l'arrêt du traitement.

2. TROUBLE NEUROVEGETATIF
   Quelques cas de troubles neurovégétatifs ont été décrits, n'obligeant jamais à l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

1. MISE EN GARDE
   Crise hémorroïdaire:
   L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

2. GROSSESSE
   Des études experimentales chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. par ailleurs, dans l'espèce humaine, aucun effet néfaste n'a été rapporteé à ce jour.

3. ALLAITEMENT
   En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Voies d'administration

- 1 - ORALE

Posologie & mode d'administration

Posologie Usuelle :
- Deux comprimés par jour, soit un comprimé à midi et un comprimé le soir.
- Crise hémorroïdaire : six comprimés par jour les quatre premiers jours, puis quatre comprimés par jour pendant trois jours.

.

.

Mode d'Emploi :
A prendre au moment des repas.

Retour à la page d'accueil

TRANSLATION

DIOSMIN MERCK 600 mg tablets

Introduction in BIAM: 9/6/1999
Last update: 1/10/1999

- Product Identification
- Presentation and Conditioning
- Composition
- Therapeutic properties
- Therapeutic indications
- Side effects
- Precautions
- Contraindications
- Route of administration
- Dosing and administration

Product Identification

Shape: Compressed Tablets
State: merchandised
Laboratory: MERCK GÉNÉRICS
Product: DIOSMIN MERCK

Events:

1. Concession of AMM 17/12/1998
2. First day on sale 3/6/1999
3. First day of publication of the AMM 13/7/1999

Presentation and Condition

AMM: 349115-1
3 thermoform packet(s) 10 unit(s) PVC/aluminum

Events:

1. Collective agreement 4/5/1999
2. Enrollment SS 4/5/1999

Product dispensed from: pharmacy and hospitals
Present State: merchandised
Shelf life: 36 months
Regime: no list

Regimentation of the prices:
Reimbursement: 35%
Pharmacist's Price HT: 46.66 F
Retail Price TTC: 62.80 F
TVA: 2.10%

TRANSLATION

Composition

Expression of the composition: By dose

Active principle

- DIOSMIN 600 mg

Inert Ingredients:

- LACTOSE MONOHYDRATE EXCIPIENT
- STARCH OF BUT EXCIPIENT
- CELLULOSE MICROCRISTALLINE EXCIPIENT
- STEARATE OF MAGNESIUM EXCIPIENT
- GLYCEROL BEHENATE EXCIPIENT

Therapeutic Properties

1. VASCULOPROTECTOR (BIOFLAVONOID) (principal property)
Bibliography: ATC class: C05C-A03.
Diosmin is a veinotonic and vasculoprotector that causes vasoconstriction, an increase in vessel resistance, and a reduction in permeability.
A variety of studies in animals and in man have demonstrate these properties:
* Animal studies:
Veinotonic Properties:
- Increases venous pressure in anesthetized dogs.
Vasculoprotective Properties:
- Effects capillary permeability, antiedemic and anti-inflammatory action in the rat.
- Decreases the deformability of red blood cells, as measured by erythrocyte filtration time.
- Increases capillary resistance in the rat and guinea pig by the action of vitamin P.
- Reduces bleeding time in guinea pig by the action of vitamin P.
- Reduces capillary permeability induced by chloroform, histamine, or hyaluronidase.
* In man:
Veinotonic Properties demonstrated in a pharmacology clinic:
- Diosmin increases the vasoconstrictive action of adrenaline, noradrenaline, and serotonin in the superficial veins of the hand and in an isolated saphenous vein.
- Increases venous tonus, evidenced by measurement of venous capacitance by plethysmography and by reduction of venous stasis.
- Dose related veinoconstrictive effect
- Increased systolic and diastolic blood pressure in post-operative orthostatic hypotension, proving an indirect veinotonic action.
- Active following a saphenectomy.
Vasculoprotective Properties:
- Increases in capillary resistance in a dose related manner.
* Pharmacokinetic Properties:
A pharmacokinetic study of radio-labeled diosmin in animals showed
- Fast absorption after 2 hours with maximum concentration at 5 hours;
- Poor volume of distribution with the exception of kidney, liver, lungs, and especially veins where the rates of radioactivity were always higher that in other tissues.
This preferential fixing of diosmin and its metabolites to vascular tissue increases for 9 hours and persist for 96 additional hours;
- Essentially urinary elimination (79%) but also fecal (11%) and biliary (2.4%), with setting in evidence of an enterohepatic cycle.
These results indicate that diosmin is well absorbed after oral administration.

TRANSLATION

Therapeutic Indications

1. ***
- Treatment of symptoms related to venous insufficiency (the pain of heavy legs, restless legs)
- Symptoms of hemorrhoidal crisis
- Improvement of the symptoms in relation to veinolymphatic insufficiency (heavy legs, pain, restless legs.
- Subjective symptoms of hemorrhoidal crisis.
- Subjective symptoms of capillary fragility.

1. VENOUS INSUFFICIENCY

2. HEAVY LEGS

3. HEMORRHOIDIAL CRISIS

4. CAPILLARY FRAGILITY

Side Effects

1. DIGESTIVE disturbance (RARE)
Trivial (1%), rarely causing treatment to stop.

Precautions

1. HEMORRHOIDIAL CRISIS
The administration of this product does not replace other hemorrhoid treatment. The treatment must be short-term. If the symptoms don't resolve quickly, a proctology exam must be done and treatment must be reviewed.

2. PREGNANCY
Animal studies showed no teratogenic effect. In the absence of teratogenic effects in animals, malformation in humans is not expected. Indeed, the substance responsible for malformations in the human species were revealed in animals during studies conducted on the two species. In the clinic, no malformations or particular fetal toxicity have appeared to date. However, the outcome of pregnancies exposed to diosmin is insufficient to exclude all risk. Consequently, the necessity of this medicine must be considered during pregnancy.

3. NURSING
In the absence of data on transfer in breast milk, treatment with diosmin is advised against when nursing.

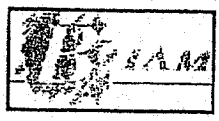
Route of Administration

1 - ORAL

Dosing & Method of Administration

Usual Dosing:
- Venous insufficiency: one tablet per day before breakfast.
- Crisis hemorrhoidal: 2 to 3 tablets per day with meals.

FRANCE



DIOSMINE MERCK 600 mg comprimés

Introduction dans BIAM : 9/6/1999
*Dernière mise à jour :*1/10/1999

- Identification de la spécialité
- Présentation et Conditionnement
- Composition
- Propriétés Thérapeutiques
- Indications Thérapeutiques
- Effets secondaires
- Précautions d'emploi
- Voies d'administration
- Posologie et mode d'administration

Identification de la spécialité

Forme : COMPRIMES
Etat : commercialisé
Laboratoire : MERCK GENERIQUES

Produit(s) : DIOSMINE MERCK

Evénements :

1. octroi d'AMM 17/12/1998
2. mise sur le marché 3/6/1999
3. publication JO de l'AMM 13/7/1999

Présentation et Conditionnement

Numéro AMM : 349115-1
3 plaquette(s) thermoformée(s) 10 unité(s) PVC/alu

Evénements :

1. agrément collectivités 4/5/1999
2. inscription SS 4/5/1999

Lieu de délivrance : officine et hôpitaux

Etat actuel : commercialisé
Conservation (dans son conditionnement) : 36 mois
Régime : aucune liste

Réglementation des prix :
remboursé 35 %
Prix Pharmacien HT : 46.66 F
Prix public TTC : 62.80 F
TVA : 2.10 %

Composition

Expression de la composition : PAR UNITE DE PRISE

Principes actifs

- DIOSMINE 600 mg

Principes non-actifs

- LACTOSE MONOHYDRATE excipient
- AMIDON DE MAIS excipient
- CELLULOSE MICROCRISTALLINE excipient
- STEARATE DE MAGNESIUM excipient
- GLYCEROL BEHENATE excipient

Propriétés Thérapeutiques

1. VASCULOPROTECTEUR (BIOFLAVONOIDE) (*principale*)
Bibliographie : Classe ATC : C05C-A03.
Veinotonique et vasculopropecteur entraînant une vasoconstriction, une augmentation de la résistance des vaisseaux et une diminution de leur perméabilité.
Différentes études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont été conduites pour démontrer ces propriétés :
* Chez l'animal :
Propriétés veinotoniques :
- Augmentation de la pression veineuse chez le chien anesthésie.
Proprietes vasculoprotectrices :
- Action sur la perméabilite capillaire, action antioedémateuse et anti-inflammatoire chez le rat.
- Action sur la déformabilité des hématies mesurée par le temps de filtration érythrocytaire.
- Augmentation de la résistance capillaire chez le rat et le cobaye carencés en facteur vitaminique P.
- Diminution du temps de saignement chez le cobaye carencé en facteur vitaminique P.
- Diminution de la perméabilité capillaire induite par le chloroforme, par l'histamine ou par la hyaluronidase.
* Chez l'homme :
Propriétés veinotoniques démontrées en pharmacologie clinique :
- La diosmine provoque une augmentation de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, de la

noradrénaline et de la sérotonine sur les veines superficielles de la main ou une saphène isolée.
- Augmentation du tonus veineux, mise en évidence par mesure de la capacitance veineuse à l'aide de la pléthysmographie par jauge de contrainte ; diminution du volume de la stase veineuse.
- L'effet veinoconstricteur est en relation avec la dose administrée.
- Abaissement de la pression veineuse moyenne aussi bien au niveau du système superficiel que profond, mis en évidence par un essai en double insu contre placebo sous contrôle Doppler.
- Augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique dans l'hypotension orthostatique postopératoire, prouvant de façon indirecte l'action veinotonique.
- Activité dans les suites de saphènectomie.
Propriétés vasculoprotectrices :
- Augmentation de la résistance capillaire, effet relié à la dose administrée.
* Propriétés pharmacocinétiques :
L'étude pharmacocinétique de la diosmine marquée au carbone 14 montre chez l'animal :
- une absorption rapide dès la 2ème heure suivant l'administration, la concentration maximale étant atteinte à la 5ème heure ;
- une distribution de faible intensité à l'exception des reins, du foie, des poumons et tout particulièrement des veines caves et des saphènes où les taux de radioactivité retrouvés sont toujours supérieurs à ceux des autres tissus examinés.
Cette fixation préférentielle de la diosmine et/ou de ses métabolites au niveau vasculaire veineux s'accroît jusqu'à la 9ème heure et persiste durant les 96 heures suivantes ;
- une élimination essentiellement urinaire (79%) mais également fécale (11%) et biliaire (2.4 %), avec mise en évidence d'un cycle entérohépatique.
Ces résultats indiquent ainsi que la diosmine est bien résorbée après son administration par voie orale.

Indications Thérapeutiques

1. ***
   - Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo- décubitus).
   - Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
   - Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.

2. INSUFFISANCE VEINEUSE

3. JAMBE LOURDE

4. CRISE HEMORROIDAIRE

5. FRAGILITE CAPILLAIRE

Effets secondaires

1. TROUBLE DIGESTIF (*RARE*)
   Banals (1%), entraînant rarement l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

1. CRISE HEMORROIDAIRE
   L'administration de ce produit ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Le traitement doit être de courte durée. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu.

2. GROSSESSE
   Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études conduites sur deux espèces.
   En clinique, aucun effet malformatif ou ftotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diosmine est insuffisant pour exclure tout risque.
   En conséquence, l'utilisation de la diosmine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

3. ALLAITEMENT
   En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Voies d'administration

- 1 - ORALE

Posologie & mode d'administration

Posologie usuelle :
- Insuffisance veineuse : un comprimé par jour, le matin avant le petit déjeuner.
- Crise hémorroïdaire : deux à trois comprimés par jour, au moment des repas.

Retour à la page d'accueil

TRANSLATION

LATIN COUNTRIES

DAFLON 500

Laboratory: ANDROMACO SERVIER

Composition: Each coated tablet contains: Purified and micronized flavonoid fraction (it is equal to diosmin 450 mg and flavonoids expressed in hesperidin 50 mg) 500 mg. Excipients c.s.

Indications: Treatment of chronic venous insufficiency, systemically and subjectively, of the legs with the following symptoms: heaviness, pain, night cramps. Treatment of hemorrhoids and of the functional signs of the hemorrhoid crises: pain, teneismus, itching, edema, redness, bloody discharge. Restrictions for treatment: preemptory surgical indication didn't exist for the surgery of hemorrhoids; there was not simultaneous association to another anal pathology; hemorrhoid prolapse is not in permanent form; another pathology type didn't exist or cause interference with the hemorrhoids.

Properties: Daflon 500 is a venotonic medication and vascular protectant whose principle asset is a purified and micronized fraction flavonoid that contains 90% diosmin and 10% flavonoides expressed as hesperidin. The flavonoids have shown a constricting action in the capillary unit and of a decrease of the permeability and fragility of the capillaries. Daflon 500 reinforces the venous tone and it diminishes the venous capacity, the venous distension and the venous stasis.

Dosage: For venous insufficiency: 2 tablets a day. For hemorrhoid crisis: 6 tablets per day the first 4 days, then 4 tablets per day the 3 following days. For maintenance in the hemorrhoid illness: 2 tablets to the day.

Collateral effects: Some cases of mild gastrointestinal and vegetative dysfunction have been described that have not required the interruption of treatment.

Contraindications: None

Cautions: Pregnancy: the experimental studies carried out in animals have not demonstrated any teratogenic effects and so far they have not registered noxious effects in humans. Nursing: in the face of the absence of relative data to the diffusion of the medication in the maternal milk, the treatment is not recommended during nursing.

Medication interactions: None

Presentation: Packages contain 15 and 30 coated tablets

Also see:
Anti varicose phlebotonics
Capillary Protectors

LATIN COUNTRIES

DAFLON 500

Laboratorio: ANDROMACO SERVIER

Diosmina
Hesperidina

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Fracción Flavonoica Purificada Micronizada (equivale a 450 mg de Diosmina y 50 mg de Flavonoides expresados en Hesperidina) 500 mg. Excipientes c.s.

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, orgánica y funcional de las miembros inferiores, que se manifiesta por los siguientes síntomas: pesadez, dolor, calambres nocturnos. Tratamiento de las hemorroides y de los signos funcionales ligados a las crisis hemorroidales: dolor, tenesmo, prurito, edema, rubor, sangramiento; con las siguientes restricciones: que no existiera indicación quirúrgica perentoria para la enfermedad hemorroidal; que no hubiera asociación si nultánea a otra patología anal; que no hubiere hemorroides procidentes en forma permanente; que no existiera otro tipo de patología causal o de interferencia a la enfermedad hemorroidal.

Propiedades: Daflon 500 es un medicamento venotónico y vasculo protector cuyo principio activo es una fracción flavonoidica purificada, micronizada que contiene 90% de diosmina y 10% de flavonoides expresados como hesperidina. Los flavonoides han dado evidencia de una acción constrictora en la unidad capilar y de una disminución de la permeabilidad y fragilidad de los vasos. Daflon 500 refuerza el tono venoso y disminuye la capacidad venosa, la distensión venosa y el éstasis venoso.

Posología: *En insuficiencia venosa:* 2 comprimidos al día. *En crisis hemorroidales:* 6 comprimidos por día los primeros 4 días, luego 4 comprimidos por día los 3 días siguientes. *De mantenimiento en la enfermedad hemorroidal:* 2 comprimidos al día.

Efectos Colaterales: Se han descrito algunos casos de leves trastornos gastrointestinales y vegetativos, que no han requerido la interrupción del tratamiento.

Contraindicaciones: No tiene.

Precauciones: *Embarazo:* los estudios experimentales realizados en animales no han demostrado ningún efeto teratogénico y hasta la fecha no se han registrado efectos nocivos en el hombre. *Lactancia:* ante la ausencia de datos relativos a la difusión del fármaco en la leche materna, no se recomienda el tratamiento durante

la lactancia.

Interacciones Medicamentosas: Ninguna.

Presentaciones: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Vea también:
Antivaricosos Flebotónicos
Protectores Capilares