

## Résumé des caractéristiques du produit

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg comprimés pelliculés  
Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg comprimés pelliculés

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Bioflavonoïdes (fraction flavonoïque purifiée, micronisée).

Chaque comprimé pelliculé de 500 mg contient 450 mg de diosmine (90 %) et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine (10 %).

Chaque comprimé pelliculé de 1000 mg contient 900 mg de diosmine (90 %) et 100 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine (10 %).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

#### Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés biconvexes, orange à orange pâle, de forme ovale, d'environ 16,5 x 8,2 mm, portant l'inscription « D500 » gravée sur une face et unie sur l'autre.

#### Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés biconvexes orange, en forme de capsule, d'environ 23,7 x 9 mm, portant l'inscription « 1000 » gravée sur une face et une ligne de rupture de l'autre.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Diosmine + Hesperidine AB est indiquée chez l'adulte pour le traitement de :

- Signes et symptômes d'une maladie veineuse chronique des jambes (tels que douleur, sensation de lourdeur, fatigue des jambes et œdème).
- Symptômes liés à la maladie hémorroïdaire aiguë.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Pour 500 mg

- Maladie veineuse chronique : la dose habituelle est de 2 comprimés par jour, pris en une seule dose ou en deux doses fractionnées. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 à 5 semaines. Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le médicament est nécessaire pendant plus de 4 à 5 semaines.
- Maladie hémorroïdaire aiguë : 6 comprimés par jour (administrés en 3 comprimés deux fois par jour ou deux comprimés trois fois par jour) pendant les 4 premiers jours, puis 4 comprimés par jour (administrés en 2 comprimés deux fois par jour) pendant les 3 jours suivants. La dose quotidienne recommandée pour le traitement de maintenance est de 2 comprimés (administrés sous forme de 1 comprimé deux fois par jour).

Sous cette indication, Diosmine + Hesperidine AB n'est exclusivement destiné qu'à une utilisation à court terme (voir rubrique 4.4). Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le médicament est nécessaire pendant plus de 7 jours.

#### **Pour 1000 mg**

- Maladie veineuse chronique : la dose habituelle est de 1 comprimé par jour. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 à 5 semaines.  
Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le médicament est nécessaire pendant plus de 4 à 5 semaines.
- Maladie hémorroïdaire aiguë : 3 comprimés par jour (administrés sous forme d'un comprimé trois fois par jour) pendant les 4 premiers jours, puis 2 comprimés par jour (administrés sous forme de 1 comprimé deux fois par jour) pendant les 3 jours suivants.  
La dose quotidienne recommandée pour le traitement d'entretien est de 1 comprimé.  
Sous cette indication, Diosmine + Hesperidine AB n'est destiné exclusivement qu'à une utilisation à court terme (voir rubrique 4.4). Le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le médicament est nécessaire pendant plus de 7 jours.

#### **Population pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité de Diosmine + Hesperidine AB chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. En raison du manque de données, Diosmine + Hesperidine AB ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

#### **Populations particulières**

##### **Insuffisance rénale et hépatique**

Il n'y a pas de recommandations posologiques spéciales disponibles.

##### **Personnes âgées**

Il n'y a pas de recommandations posologiques spéciales disponibles.

##### **Mode d'administration**

Voie orale.

Le comprimé doit être pris avec le repas.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'administration de ce produit pour le traitement des symptômes de la maladie hémorroïdaire aiguë ne remplace pas le traitement spécifique d'autres troubles anaux. Le traitement ne doit être que de courte durée. Si les symptômes ne disparaissent pas rapidement, un examen proctologique doit être effectué et le traitement doit être revu.

Chez les patients atteints de maladies veineuses chroniques, le traitement est plus bénéfique lorsqu'il est accompagné d'un mode de vie équilibré :

- l'exposition au soleil et la station debout prolongée doivent être évitées
- un poids approprié doit être maintenu
- le port de bas spéciaux peut améliorer la circulation chez certains patients

Une prudence particulière est recommandée si l'état du patient s'aggrave pendant le traitement. Cela peut se manifester par une inflammation de la peau, une inflammation veineuse, une induration sous-cutanée, une douleur intense, des ulcères cutanés ou des symptômes atypiques, par exemple un gonflement instantané d'une ou des deux jambes : un médecin doit être consulté immédiatement.

Diosmine + Hesperidine AB n'est pas efficace pour réduire l'enflure des membres inférieurs causée par une maladie cardiaque, hépatique ou rénale.

#### **Sodium:**

Diosmine + Hesperidine AB contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des études sur des volontaires sains ont montré que la diosmine modifie le profil pharmacocinétique du métronidazole (substrat du CYP3A4 et/ou du CYP2C9) en augmentant son exposition plasmatique. La diosmine augmente également l'exposition plasmatique du diclofénac (substrat du CYP2C9), de la fexofénadine (substrat de la P-gp), de la warfarine (substrat du CYP2C9) et de la carbamazépine (substrat du CYP3A4).

Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la diosmine est co-administrée avec ces médicaments et avec ceux qui ont également les mêmes voies métaboliques.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de diosmine/hespéridine pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ignore si la substance active/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec diosmine/hespéridine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude sur les effets des flavonoïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, et sur la base du profil d'innocuité de la fraction flavonoïde, la diosmine/hespéridine n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés avec la diosmine/hespéridine durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements).

##### Tableau des effets indésirables

À l'intérieur de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10,000$  à  $< 1/1,000$ ) ; très rare ( $< 1/10,000$ ) fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classification MedDRA Système Organe Classe</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>)</b>	<b>Fréquence indéterminée * (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
Affections du système nerveux			vertiges, céphalées, malaise	
Affections gastro-intestinales	diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements	colite		douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruptions cutanées, prurit, urticaire	Œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement : oedème de Quincke

\* - Expérience rapportée après la commercialisation.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmmps.be](http://www.afmmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

L'expérience de surdosage avec diosmine/ hespéridine est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausées, douleurs abdominales) et des réactions cutanées (prurit, éruptions cutanées).

### Traitement

Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: veinotonique et vasculoprotecteur, bioflavonoïdes, code ATC: C05CA53

En pharmacologie: diosmine/hespéridine 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 perméabilité 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, distensibilité et temps de vidange.

Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés de 500 mg ou 1 comprimé de 1000 mg par jour.

#### Activité veinotonique

Diosmine/hespéridine 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 montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire, mesuré par angiostérométrie.

Essais cliniques : des études en double insu contrôlés par placebo ont démontré l'activité du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs (fonctionnelle et organique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Chez l'homme, après administration orale de la substance contenant :

#### Absorption

La diosmine micronisée et l'hespéridine prises par voie orale sont rapidement converties dans l'intestin, puis absorbées respectivement sous forme de diosmétine et d'hespéretine. La diosmétine atteint sa concentration plasmatique maximale en 1 à 3 heures et l'hespéretine en 5 heures.

L'absorption (basée sur l'excrétion urinaire totale) est d'environ 60 %.

#### Distribution

Dans la circulation systémique, la diosmétine et l'hespéretine se lient aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique humaine. La diosmétine a un volume de distribution de 62,1 l, ce qui indique une large distribution dans les tissus.

#### Biotransformation

La diosmine est métabolisée dans les entérocytes en son aglycone, la diosmétine, qui se transforme en ses dérivés circulants de glucurono et en divers acides phénoliques, dont l'acide hippurique, qui sont éliminés dans l'urine. Le métabolite prédominant dans l'urine humaine est l'acide m-hydroxyphénylpropionique, qui est principalement excrété sous sa forme conjuguée. Les métabolites présents en plus petites quantités comprennent les acides phénoliques correspondant à l'acide 3-hydroxy-4-méthoxybenzoïque et à l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylacétique.

#### Elimination

L'élimination de la diosmine est relativement rapide : environ 34 % de la dose radiomarquée de <sup>14</sup>C-diosmine est excrétée dans l'urine et les selles au cours des 24 premières heures, et au cours des 48 premières heures, environ 86 % de la dose orale sera excrétée.

Environ la moitié de la dose est excrétée dans les selles sous forme de diosmine ou de diosmétine inchangée, tandis que ces deux composés ne sont pas excrétés dans l'urine. Sur la base des mesures de concentration de diosmétine totale dans le plasma après une dose orale unique, la demi-vie d'élimination est d'environ 13 +/- 5 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études générales et spécifiques sur les animaux n'ont pas donné de preuves significatives de toxicité. L'administration orale de la dose 180 fois plus élevée que la dose thérapeutique habituelle chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal chez la souris, le rat ou le singe et n'a pas provoqué de comportement inhabituel ni de modifications biologiques, anatomiques ou histologiques. Des études chez le rat et le lapin n'ont montré ni effets embryotoxiques ni effets tératogènes. Il n'y a pas eu de changement dans la fécondité.

Des tests *in-vitro* et *in-vivo* n'ont montré aucun effet mutagène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 List des excipients**

#### Noyau

Cellulose microcristalline (Grade - 101)

Silice colloïdale anhydre

Talc

Acide stéarique 50

#### Pelliculage

Hypromellose

Macrogol

Glycérol

Stéarate de magnésium

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane

Oxyde de fer jaune

Oxyde de fer rouge

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Diosmine + Hesperidine AB comprimés pelliculés sont disponibles en PVC transparent - blister en feuille d'aluminium.

**Tailles d'emballage:** 10, 18, 30, 60, 90,120 et 180 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg : BE662712

Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg: BE662713

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 05/06/2024

Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR / D' APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 04/2024

Date d'approbation: 06/2024