Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg filmomhulde tabletten
Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bioflavonoïden (gemicroniseerde gezuiverde flavonoïdefractie).
Elke 500 mg filmomhulde tablet bevat 450 mg diosmine (90 %) en 50 mg flavonoïden uitgedrukt in hesperidine (10 %).
Elke 1000 mg filmomhulde tablet bevat 900 mg diosmine (90 %) en 100 mg flavonoïden uitgedrukt in hesperidine (10 %).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek.6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg filmomhulde tabletten
Oranje tot lichtoranje, ovaal van vorm, ongeveer 16,5 x 8,2 mm, biconvexe filmomhulde tabletten met aan de ene kant 'D500' in reliëf en effen aan de andere kant.

Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg filmomhulde tabletten
Oranje, capsulevormig, ongeveer 23,7 x 9 mm, biconvexe filmomhulde tabletten met aan de ene kant '1000' in reliëf en aan de andere kant een breuklijn.
De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diosmine + Hesperidine AB wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:
- tekenen en symptomen die verband houden met de chronische veneuze ziekte van de benen (zoals pijn, zwaar gevoel, vermoeidheid van de benen en oedeem)
- symptomen die verband houden met acute aambeienziekte

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor 500 mg
- Chronische veneuze ziekte: de gebruikelijke dosering is 2 tabletten per dag, ingenomen in één dosis of verdeeld over twee doses. De behandeling moet gedurende 4 tot 5 weken worden voortgezet.
  De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren, of als het geneesmiddel langer dan 4 tot 5 weken moet worden gebruikt.
- Acute hemorroïdale ziekte: 6 tabletten per dag (toegediend als 3 tabletten tweemaal daags of 2 tabletten driemaal daags) gedurende de eerste 4 dagen, daarna 4 tabletten per dag (toegediend als 2 tabletten tweemaal daags) gedurende de volgende 3 dagen.

Bij deze indicatie is Diosmine + Hesperidine AB uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (zie rubriek 4.4). De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren, of als het geneesmiddel langer dan 7 dagen moet worden gebruikt.

Voor 1000 mg

- Chronische veneuze ziekte: de gebruikelijke dosering is 1 tablet per dag. De behandeling moet gedurende 4 tot 5 weken worden voortgezet.
  De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren, of als het geneesmiddel langer dan 4 tot 5 weken moet worden gebruikt.
- Acute hemorroïdale ziekte: 3 tabletten per dag (driemaal daags toegediend als één tablet) gedurende de eerste 4 dagen, daarna 2 tabletten per dag (tweemaal daags toegediend als één tablet) gedurende de volgende 3 dagen.
  Bij deze indicatie is Diosmine + Hesperidine AB uitsluitend bedoeld voor kortdurend gebruik (zie rubriek 4.4). De patiënt moet een arts raadplegen als de symptomen aanhouden of verergeren, of als het geneesmiddel langer dan 7 dagen moet worden gebruikt.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Diosmine + Hesperidine AB bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Wegens gebrek aan gegevens mag Diosmine + Hesperidine AB niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Speciale patiëntengroepen

Nier- en leverinsufficiëntie
Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen beschikbaar.

Ouderen
Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen beschikbaar.

Wijze van toediening
Orale toediening.
De tablet moet bij de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toediening van dit product voor de behandeling van symptomen van acute aambeien is geen vervanging voor een specifieke behandeling van andere anale aandoeningen. De behandeling mag alleen van korte duur zijn. Als de symptomen niet snel verdwijnen, moet een proctologisch onderzoek worden uitgevoerd en moet de behandeling worden herzien.

Bij patiënten met chronische veneuze aandoeningen is de behandeling het meest gunstig wanneer deze gepaard gaat met een evenwichtige levensstijl:

- Blootstelling aan de zon en langdurig staan moeten worden vermeden.
- Het juiste gewicht moet worden aangehouden.
- Het dragen van speciale kousen kan bij sommige patiënten de bloedsomloop verbeteren.

Speciale voorzichtigheid is geboden als de aandoening tijdens de behandeling verergert. Dit kan zich manifesteren als huidontsteking, aderontsteking, onderhuidse verharding, hevige pijn, huidzweren of atypische symptomen, bijv. onmiddellijke zwelling van een of beide benen. In dit geval moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd.

Diosmine + Hesperidine AB zal niet helpen bij het verminderen van de zwelling in uw onderste ledematen als dit wordt veroorzaakt door een hart-, nier- of leveraandoening.

Natrium:
Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Studies bij gezonde vrijwilligers toonden aan dat diosmine het farmacokinetische profiel van metronidazol (CYP3A4 en/of CYP2C9-substraat) verandert, waardoor de plasmablootstelling toeneemt. Diosmine verhoogt ook de plasmablootstelling van diclofenac (CYP2C9-substraat), fexofenadine (P-gp-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat) en carbamazepine (CYP3A4-substraat).

Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer diosmine gelijktijdig wordt toegediend met deze geneesmiddelen en met geneesmiddelen die ook dezelfde metabolietroutes hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van gemicroniseerde gezuiverde flavonoïdefractie bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit. (zie rubriek 5.3).
Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van diosmine + hesperidine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of het actief bestanddeel/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met diosmine + hesperidine moet worden gestopt, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en met het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Reproductieve toxiciteitsstudies toonden geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3.).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van flavonoïden op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het veiligheidsprofiel van de flavonoïdenfractie heeft diosmine/hesperidine echter geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen gemeld met diosmine/hesperidine tijdens klinische studies waren van gematigde intensiteit. Het gaat voornamelijk om gastro-intestinale stoornissen (diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10,000 tot < 1/1,000); zeer zelden (< 1/10,000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10,000 tot < 1/1,000)**	**Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Zenuwstelselaandoeningen			duizeligheid, hoofdpijn, malaise	
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, dyspepsie, nausea, braken	colitis		buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen			rash, jeuk, urticaria	geïsoleerd oedeem van het gezicht, de lippen, de oogleden. Uitzonderlijk een Quincke-oedeem.

* - Post-marketing ervaring.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Er is een beperkte ervaring met overdosering van diosmine/hesperidine. De meest frequent gemelde bijwerkingen in gevallen van overdosering zijn gastro-intestinale klachten (zoals diarree, misselijkheid, buikpijn) en huidaandoeningen (zoals jeuk, huiduitslag).

Behandeling
Behandeling van een overdosis moet bestaan uit het behandelen van de klinische symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische klasse: vasoprotectiva, capillaire stabilisatoren, bioflavonoïden, ATC-code: C05CA53

In de farmacologie: Diosmine/hesperidine werkt in op het vasculaire terugstromingssysteem
- ter hoogte van de aderen vermindert het de veneuze uitzetbaarheid en verlaagt het de veneuze stase.
- ter hoogte van de microcirculatie normaliseert het de capillaire doorlaatbaarheid en verhoogt het de capillaire weerstand.

In de klinische farmacologie: dubbelblinde gecontroleerde studies waarbij methoden werden toegepast waarmee de werking op de veneuze hemodynamiek objectief gekwantificeerd kan worden, hebben de farmacologische eigenschappen van dit geneesmiddel bij de mens bevestigd.

Dosis/effect relatie
Het bestaan van statistisch significante dosis/effect relaties werd vastgesteld op veneuze plethysmografische parameters: capacitieve vermogen, de uitzetbaarheid en de ledigingstijd.
De beste verhouding dosis/effect wordt bereikt met 2 filmomhulde tabletten van 500 mg or 1 filmomhulde tablet van 1000 mg per dag.

Venotonische werking
Diosmine/hesperidine verhoogt de veneuze tonus: veneuze occlusieplethysmografie met kwikrekstrookje wees op een verkorte veneuze ledigingstijd.

Microcirculatoire werking
Dubbelblinde gecontroleerde studies hebben een statistisch significant verschil aangetoond tussen de werkzame stoffen en placebo. Bij patiënten die tekenen van capillaire broosheid vertonen, verhoogt het geneesmiddel de capillaire weerstand, zoals gemeten door angiosterrometrie.

In klinische trials: dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken hebben de activiteit van het geneesmiddel aangetoond in flebologie, bij de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (zowel functioneel als organisch).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In de mens bevat de volgende orale toediening van de substantie:

Absorptie
Gemicroniseerde diosmine en hesperidine die oraal worden ingenomen, worden snel omgezet in de darm en vervolgens geabsorbeerd als respectievelijk diosmetine en hesperetine. Diosmetine bereikt zijn maximale plasmaconcentratie in 1-3 uur en hesperetine in 5 uur. De absorptie (op basis van de totale uitscheiding via de urine) bedraagt ongeveer 60 %.

Distributie
In de systemische circulatie binden zowel diosmetine als hesperetine zich aan plasma-eiwitten, voornamelijk humaan serumalbumine. Diosmetine heeft een distributievolume van 62,1 l, wat wijst op een brede verdeling in weefsels.

Biotransformatie
Diosmine wordt in de enterocyten gemetaboliseerd tot het aglycon diosmetine, dat wordt omgezet in de circulerende glucuronoderivaten en verschillende fenolzuren, waaronder hippuurzuur, die in de urine worden geëlimineerd. De overheersende metaboliet in menselijke urine is m-hydroxyfenylpropionzuur, dat voornamelijk in geconjugeerde vorm wordt uitgescheiden. Metabolieten die in kleinere hoeveelheden worden aangetroffen, zijn onder meer fenolzuren die overeenkomen met 3-hydroxy-4-methoxybenzoëzuur en 3-methoxy-4-hydroxyfenylazijnzuur.

Eliminatie
De eliminatie van diosmine is relatief snel, ongeveer 34% van de radioactief gelabelde dosis 14C-diosmine wordt uitgescheiden in de urine en de ontlasting gedurende de eerste 24 uur en ongeveer 86% gedurende de eerste 48 uur van de orale dosis die tijdens deze periode wordt uitgescheiden.

Ongeveer de helft van de dosis wordt in de ontlasting uitgescheiden als onveranderd diosmine of diosmetine, terwijl deze twee verbindingen niet in de urine worden uitgescheiden. Op basis van concentratiemetingen van totaal diosmetine in plasma na een enkelvoudige orale dosis, is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 13 +/- 5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemeen en specifiek onderzoek op dieren heeft geen significante aanwijzingen voor toxiciteit opgeleverd. Orale toediening van de 180-maal hogere dosis dan de gebruikelijke therapeutische dosis voor de mens had geen toxische of dodelijke effecten bij muizen, ratten of apen en veroorzaakte geen ongewoon gedrag of biologische, anatomische of histologische veranderingen. Studies bij ratten en konijnen toonden geen embryotoxische of teratogene effecten aan. Er is geen verandering in de vruchtbaarheid opgetreden. *In vitro* en *in vivo* testen toonden geen mutageen potentieel aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose (Grade - 101)
Watervrije colloïdale silica
Talk
Stearinezuur 50

Tabletomhulsel
Hypromellose
Macrogol
Glycerol
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide
Geel ijzeroxide
Rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diosmine + Hesperidine AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtig PVC - Aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 10, 18, 30, 60, 90, 120 en 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Diosmine + Hesperidine AB 450 mg + 50 mg : BE662712
Diosmine + Hesperidine AB 900 mg + 100 mg: BE662713

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/06/2024
Datum van verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 04/2024
Datum van goedkeuring: 06/2024