KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENODİOL-C 450 mg/50 mg/100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diosmin	450 mg
Hesperidin	50 mg
Askorbik asit	100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Kahverengi-açık kahverengi benekli renkli, oval, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VENODİOL-C;

- Alt ekstremitelerin fonksiyonel ve organik kronik, venöz yetersizliğine ait belirtilerin tedavisinde etkilidir:
  - Ağırlık hissi,
  - Ağrı,
  - Gece gelen kramplar.
- Hemoroid krizlerine ait fonksiyonel belirtilerin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Venöz yetersizlikte: günde 2 tablet.
- Hemoroid krizlerinde: ilk 4 gün, günde 6 tablet. Sonraki 3 gün, günde 4 tablet.

Günlük doz öğle ve akşam yemekleriyle birlikte iki defada alınabilir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Tabletler bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Uzun süreli ve yüksek dozlarda Vitamin C kullanımında aşırı okzalat atılımlı renal yetmezlik görülebilir. VENODİOL-C dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

VENODİOL-C'nin pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

VENODİOL-C için geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

VENODİOL-C;

- Diosmin, hesperidin, askorbik asite ve içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Hiperoksalürisi, asidürisi veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte sürülen böbrek taşı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Akut hemoroid epizodlarda, bu ilacın uygulanması diğer anal şikayetlerin spesifik bir tedavi uygulanması için uygun değildir. Tedavi kısa süreli olmalıdır. Semptomlar çabuk geçmediği taktirde proktalojikal inceleme gerekir ve tedavi gözden geçirilmelidir.
- Askorbik asidin yüksek dozları, üriner oksalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar, bu etkiye daha duyarlı olabilir.
- Askorbik asit, demir absorbsiyonunu arttırdığından yüksek dozlar hemokromatoz, talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir. Aşırı demir yükü hastalığı durumunda askorbik asit alımı minimumda tutulmalıdır.
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) enzim eksikliği bulunan hastalara askorbik asit verildiğinde hemoliz gelişebildiğinden dikkatli olunmalıdır.
- Askorbik asitin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.
- Diyabetik hastalarda C vitamini kullanımı idrarda glikoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olur ancak kan şekeri düzeyi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle diyabet testi yapmadan 2-3 gün önceden C vitamini kullanımı kesilmelidir.

- Yüksek dozda askorbik asit ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı hastalarda gut artritine neden olabilir.
- Askorbik asitin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür. Asetilsalisilik asid, disülfiram, meksitetin, demir, fenitoin, barbitürat ve tetrasiklin C vitamininin idrar yoluyla atılımını artırır. Flufenazin ve varfarin ile etkileşmektedir.
- Askorbik asidin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorbsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar, asidik ilaçların kan düzeylerini arttırarak istenmeyen etkiler ortaya çıkarır. Bazik ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorbsiyonda azalma görülür.

- Askorbik asitin doku desatürasyonuna sebep olan ilaçlar arasında sigara kaynaklı nikotin, bazı iştah baskılayıcılar, fenitoin, bazı antikonvülsan ilaçlar ve tetrasiklinler de bulunmaktadır. Yüksek dozlardaki askorbik asit idrarın asitleşmesine, dolayısıyla asidik özellikteki ilaçların beklenmeyen şekilde renal tübüler reabsorbsiyona uğramasına ve böylece oluşan cevabın aşırı olmasına yol açabilir. Diğer taraftan, bazik ilaçlar azalmış reabsorbsiyon gösterebilir, bu da terapötik etkide düşme ile sonuçlanır. Daha büyük dozlar oral antikoagülanlara cevabı azaltabilir.
- Askorbik asit ve flufenazinin eş zamanlı uygulanması flufenazinin plazma konsantrasyonlarında düşüş ile sonuçlanmıştır.
- Askorbik asit güçlü bir redüktan ilaç olduğundan oksidasyon ve redüksiyon temelli laboratuvar testleri ile etkileşmektedir. Askorbik asit ile etkileşimi olan laboratuvar testleri için spesifik bilgi alınmalıdır.
- Demir aşırı yükü olan hastalarda daha iyi demir atılımı sağlamak için desferrioksamine ek olarak verilen askorbik asit tedavinin başında dokularda aşırı demir olduğunda özellikle de kalpte olmak üzere demir toksisitesini kötüleştirebilir. Bu nedenle normal kardiyak fonksiyonu olan hastalara desferrioksamin ile tedaviye başlandıktan sonra ilk ay askorbik asit ile birlikte verilmemelidir.
- Eş zamanlı kullanım halinde askorbik asitin idrarla atılımında yaklaşık 1/ 2 oranında, askorbik asit absorbsiyonununda ise yaklaşık 1/3 oranında düşürdüğü bulunmuştur.
- Böbrek yetmezliği olan hastalara verilen aluminyum antasitler ve oral sitrat kandaki alüminyum seviyelerinde belirgin artış nedeniyle potansiyel olarak ölümcül ensefalopati meydana getirebilir. C vitamininin de benzer şekilde etkileştiğine dair veri mevcuttur.

- Oral kontraseptifler askorbik asitinin serum seviyelerini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptifler askorbik asit serum düzeylerini düşürür. VENODİOL-C oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda diosmin ve hesperidin kombinasyonunun fertilite veya fetüs üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir. Askorbik asit plasentadan geçer. Gebelik sırasında yüksek doz askorbik asit alımıyla fetus buna adapte olabilir ve doğum sonrası yoksunluk sendromu şeklinde askorbik asit eksikliği gelişebilir. Gebe kadınlar üzerinde diosmin ve hesperidin kombinasyonu ile yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları insanlardaki tepkinin her zaman aynısı olmadığı için gebelik döneminde VENODİOL-C kullanımından kaçınılmalıdır.

VENODİOL-C'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VENODİOL-C gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Yüksek doz askorbik asidin fetüs üzerindeki etkisi bilinmediğinden hamilelik sırasında günlük 1 gramın üzerindeki dozlarda alınmamalıdır.

Laktasyon dönemi

VENODİOL-C'nin içeriğindeki diosmin ve hesperidinin anne sütüne geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır. VENODİOL-C'nin içeriğindeki askorbik asit anne sütü ile atılmaktadır fakat herhangi bir tehlike kanıtı mevcut değildir. VENODİOL-C ile tedavi süresince emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite

VENODİOL-C'nin içeriğindeki diosmin ve hesperidinin üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır. VENODİOL-C'nin içeriğindeki askorbik asitin üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VENODİOL-C'nin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi VENODİOL-C'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde aşağıda belirtilen yan etkiler gözlenebilir.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir.
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>Diosmin</u>

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Uykusuzluk, uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Bulantı

Çok seyrek: Dispepsi
Bilinmiyor: Kusma, karın ağrısı, diyare

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Terleme, halsizlik

Hesperidin

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Pruritus, raş ve ürtiker

Bilinmiyor: Ödem, anjiyoödem

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, dispepsi, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Kolit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Kırıklık

Askorbik asit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, diyare, mide krampı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Flushing ya da kızarıklık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İdrar yapmada güçlük

Bilinmiyor: Böbrek taşı oluşumu, hiperoksalüri, diürez

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

VENODİOL-C içeriğindeki diosmin ve hesperidin hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Diosminin ve hesperidin kombinasyonunun maksimum günlük dozu 3000 mg'dır. Askorbik asitin günlük 600 mg veya daha üzerindeki dozların diüretik etkisi vardır. VENODİOL-C içeriğindeki askorbik asitin yüksek dozları, diyareyi de içeren gastrointestinal bozukluklara yol açabilir. Yüksek dozlar ayrıca, idrarın asidik olması durumunda hiperoksalüri ve böbrek taşı oluşumuna sebep olabilir. Doz aşımı halinde tedavi durdurulmalı ve semptomatik tedavi gerçekleştirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vazoproktektifler, kapiller stabilize edici ajanlar, bioflavonoidler (Diosmin Kombinasyonları)
ATC Kodu: C05CA53

Diosmin ve hesperidin kombinasyonu
Etki mekanizması:
Diosmin ve hesperidin kombinasyonu venöz sistem üzerinde etkilidir.

- Venöz distansiyon ve stazı azaltır.
- Kapiler permeabiliteyi normalleştirerek ve kapiler direnci artırarak mikrosirkülasyonu düzenler.

Yukarıda belirtilen insanlardaki farmakolojik etkiler, venöz hemodinamikler üzerindeki etkilerin ölçüldüğü yöntemler kullanılarak çift kör, kontrollü çalışmalarda gösterilmiş ve kantitatif olarak teyit edilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Diosmin ve hesperidin kombinasyonunun ideal doz/etki ilişkisi, günde 2 tablet ile elde edilmiştir. Bu etki belirgin olarak anlamlı olup kapasitans, distansibilite ve boşalma süresi gibi venöz pletismografik parametrelere dayanarak belirlenmiştir.

Diosmin ve hesperidin kombinasyonu venöz tonusu arttırır civalı venöz oklüzyon pletismografisinde venöz boşalma süresinin azaldığı ortaya konmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Kontrollü, çift kör çalışmalarda mikrosirkülasyon üzerindeki etkileri açısından diosmin ve hesperidin kombinasyonu ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır.

Kapiller frajiliteye ait belirtileri olan hastalarda, diosmin ve hesperidin kombinasyonu anjiosterometri ile gösterildiği üzere, kapiller direnci arttırmaktadır.

Diosmin ve hesperidin kombinasyonunun fonksiyonel ve organik kronik venöz yetersizlik tedavisindeki etkisi, plasebo karşılaştırmalı çift kör klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.

Askorbik asit
C Vitamini suda çözünen antioksidan özelliğine sahip önemli bir vitamindir. Vücudun C vitamini stoklama miktarı düşük olduğundan, düzenli miktarlarda C vitamini alımı önem kazanmaktadır. C vitamini (askorbik asid) ve metaboliti olan dehidroaskorbik asid C vitaminin etkisini ortaya çıkaran geri dönüşümlü bir redoks sistemini oluşturur. C vitamini eksikliğinde ortaya çıkan en önemli tablo da skorbüt olayıdır. Kolajen oluşumuna bağlı olarak skorbüt şikayetleri olan yara iyileşmesi ve gecikmesi, kemik büyümesindeki düzensizlikler, dentin ve damar frajilitesi görülmektedir. C vitamini kolajen üretiminde de aktif rol oynamaktadır. Karnitin biyosentezi içinde C vitamini önemlidir. Karnitin, yağ asidinin mitokondrilere taşınmasında ve bu şekilde de enerji ortaya çıkmasında rol almaktadır. Kaslarda görülen güçsüzlük ve yorgunluk da karnitin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Askorbik asit antioksidan özelliği sayesinde organizma için zararlı olan serbest radikalleri inaktif hale getirir.

Farmakokinetik özellikler

Diosmin ve hesperidin kombinasyonu

Genel özellikler
İnsanda, karbon 14 ile işaretli diosminin oral alımından sonra,

Emilim ve dağılım:
Diosminin sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik çalışmada oral olarak uygulanan diosmin plazmada sadece aglikonu diosmetin olarak saptanmıştır. Farmakokinetik parametreler ilacın hızlıca emildiğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:
Ürünün hızla metabolize olduğu ve bu hususun idrarda fenol asitleri varlığı ile belirlendiği ortaya konmuştur.

Eliminasyon:
Atılımın başlıca dışkı yolu ile olduğu, üriner atılımın, alınan miktarın ortalama %14'ünü teşkil ettiği, eliminasyon yarı ömrünün 11 saat olduğu ortaya konmuştur.

Askorbik asit

Emilim:

C vitamininin büyük bir bölümü barsağın üst kısmında sodyuma bağlı olarak aktif transport yoluyla, konsantrasyonun yüksek olduğu durumlarda pasif difüzyon yoluyla emilir.

Dağılım:

C vitaminin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 24'tür. Serum konsantrasyonları normal olarak 10 mg/l'dir (60 µmol/l). 6 mg/l'nin (35 µmol/l) altındaki konsantrasyonlar, C vitamini alımının yeterli miktarda olmadığını gösterir. 4 mg/L (20µmol/L) altındaki konsantrasyonlar ise, vitamin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Klinik skorbütte ise serum konsantrasyonları 2 mg/l'nin (10 µmol/l) altında olmaktadır. Vücut dokularına geniş ölçüde dağılmaktadır ve plazma proteinlerine yaklaşık olarak %25 oranında bağlanır. Yüksek miktarlar lökositlerde ve plateletlerde bulunur. Askorbik asit plasentayı geçmektedir.

Biyotransformasyon:

Askorbik asit, dehidroaskorbik aside ve dehidroaskorbik asit üzerinden de oksalik asid'e metabolize olmaktadır. Metabolik döngünün kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Eliminasyon:

Ana atılım böbrekler yoluyla olmaktadır. Yüksek dozlarda dışkı yoluyla atılmaktadır. Askorbik asit anne sütüyle atılır. Oksalik asit ve askorbat-2-sülfat idrarla atılmaktadır.

Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diosmin ve hesperidin kombinasyonu

Yapılan çalışmalar diosmin ve hesperidin kombinasyonunun toksisitesinin olmadığını objektif olarak sergilemektedir:

- Diosmin ve hesperidin kombinasyonunun terapötik dozdan 180 kat daha fazla tek doz ile uygulanması sonucu sıçan, fare veya maymunda hiç bir letal veya toksik etki görülmemiştir.
- Diosmin ve hesperidin kombinasyonu farmasötik formu sıçanlar tarafından iyi tolere edilmiştir.
- 13 ve 26 hafta süre ile sıçanlara uygulanan tekrarlanmış uygulamalarda veya 26 hafta süre ile terapötik dozun 35 katı maymunlara uygulandığı takdirde hiçbir toksik etki görülmemiştir.

- Diosmin ve hesperidin kombinasyonunun sıçanlara terapötik dozdan 37 kat daha fazla uygulanması sonucu üretim fonksiyonları bozulmamıştır.
- Diosmin ve hesperidin kombinasyonunun hiç bir genetik toksisitesi bulunmamaktadır.

Askorbik asit
Bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinilprolidon
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz pH 102

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VENODİOL-C, Alu - PVC blister ambalaj içerisinde 30 tablet olarak kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/561

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ