

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Venoruton® 300
Venoruton® Intens
Venoruton® Retard
Venoruton® Tropfen

Wirkstoff: O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Teilsynthetische Rutoside

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

Venoruton 300:

1 Kapsel enthält
300 mg O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside

Venoruton Intens:

1 Filmtablette enthält
500 mg O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside

Venoruton Retard:

1 Filmtablette enthält
300 mg O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside

Venoruton Tropfen:

1 ml Lösung enthält
100 mg O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside.
Enthält 30,9 Vol.-% Alkohol (0,24 g/ml)

3.3 Sonstige Bestandteile

Venoruton 300:

Gelatine; Polyethylenglycol 6000; Farbstoffe E 171 und E 172.

Venoruton Intens:

Eudragit NE 30 D; Talkum; Copolyvidon; Farbstoff E 110 verlackt mit Aluminiumhydroxid; Magnesiumstearat; Farbstoff E 171; Polyethylenglycol 6000.

Venoruton Retard:

Eudragit NE 30 D; Talkum; Copolyvidon; Polyethylenglycol 6000; Farbstoff E 171; Magnesiumstearat; Farbstoff E 110 verlackt mit Aluminiumhydroxid.

Venoruton Tropfen:

Gereinigtes Wasser; Ethanol 96 %.

4. Anwendungsgebiete

Venoruton 300:

Krampfaderleiden, chronisch-venöse Insuffizienz: besonders zur Initialbehandlung. Krampfaderbedingte Schwellungen, auch in der Schwangerschaft ab dem 4. Monat. Schmerzen, Mißempfindungen und venös bedingte Beinkrämpfe. Variköse Komplikationen wie oberflächliche Venenentzündung. Ernährungsstörungen des Gewebes (trophische Störungen), Stauungsdermatosen und variköse Unterschenkelgeschwüre (Ulcera cruris). — Hämorrhoidalleiden. Schutz gegen lokale Schleimhautreaktionen und Durchblutungsstörungen nach Behandlung mit energiereichen Strahlen.

Venoruton Intens:

Folge- und Begleiterscheinungen der chronisch-venösen Insuffizienz, variköses und postthrombotisches Syndrom auch in der Gravidität (Schwangerschaft) ab dem 4. Monat. Schutz gegen lokale Schleimhautreak-

tionen und Durchblutungsstörungen bei Behandlung mit energiereichen Strahlen. Diabetische Mikroangiopathien: Retinopathia diabetica.

Venoruton Retard:

Kapillarerkrankungen (Kapillaropathien) und Venenleiden (Venopathien), insbes. Krampfaderleiden (variköses Syndrom): krampfaderbedingte Schwellungen (variköse Ödeme), Schwangerschaftsvarikosis ab dem 4. Monat. Schmerzen, Mißempfindungen (Parästhesien), venös bedingte Beinkrämpfe. Variköse Komplikationen wie oberflächliche Venenentzündung (Thrombophlebitis, Varikophlebitis, Periphlebitis). Chronisch-venöse Insuffizienz, Zustand nach Thrombose (postthrombotisches Syndrom): Ernährungsstörungen des Gewebes (trophische Störungen), Stauungsdermatosen und varikös bedingte Unterschenkelgeschwüre (Ulcera cruris). Hämorrhoidalleiden (hämorrhoidales Syndrom). Schutz gegen lokale Schleimhautreaktionen und Durchblutungsstörungen nach Behandlung mit energiereichen Strahlen.

Venoruton Tropfen:

Schmerzen und Schwere in den Beinen, krampfaderbedingte Schwellungen (Ödeme) und Stauungszustände, Krampfaderleiden (variköses Syndrom). Oberflächliche Venenentzündung (Thrombophlebitis, Periphlebitis) — auch nach Krampfaderverödung. Zustand nach Thrombose (postthrombotisches Syndrom). Unterschenkelgeschwür (Ulcus cruris). Hämorrhoidalleiden (hämorrhoidales Syndrom).

5. Gegenanzeigen

Bekannte Unverträglichkeit gegenüber den Präparaten.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Venoruton 300, Venoruton Intens, Venoruton Retard:

Mit der Anwendung von Venoruton 300/-Intens/Retard in den ersten Monaten der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Erfahrungen vor. Für das zweite und dritte Schwangerschaftstrimester haben verschiedene Untersuchungen mit mehr als 1400 Schwangeren keine Hinweise auf eine Schädigung des Feten ergeben. Die Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Für den Menschen sind keine Untersuchungen zum Übergang des Wirkstoffs in die Muttermilch durchgeführt worden. Tierversuche zeigten nur geringe Wirkstoffmengen in der Milch und auch bei sehr hohen Substanzgaben an die Mutter keine Auswirkungen auf die gesäugten Jungen. Daher ist die bei therapeutischen Konzentrationen in die Milch ausgeschiedene Menge für den Säugling vermutlich unbedenklich.

Venoruton Tropfen:

Aufgrund des Gehaltes an Alkohol in Venoruton Tropfen raten wir von der Einnahme während Schwangerschaft und Stillzeit ab. Hierfür stehen die alkoholfreien Formen von Venoruton zur Verfügung.

6. Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde über leichte Nebenwirkungen berichtet (allergische Hautreaktionen, leichte Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Flush), die nach Absetzen des Präparates rasch abklingen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside zeigen keine Interaktionen mit Antikoagulantien des Coumarin-Typs.

8. Warnhinweise

Venoruton Tropfen:

Venoruton Tropfen enthalten 30,9 Vol.-% Alkohol (0,24 g/ml).

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Venoruton 300:

Täglich morgens und abends 1 Kapsel. Eine Erhöhung der Tagesdosis kann u. U. vorteilhaft oder notwendig sein.

Venoruton Intens:

Soweit nicht anders verordnet, bei Venenleiden zu Beginn der Behandlung täglich 2 Filmtabletten (Initialtherapie). Nach 4 Wochen kann die Behandlung mit täglich 1 Filmtablette (Erhaltungstherapie) fortgeführt werden.

Zur Strahlentherapie täglich 2mal 1 Filmtablette, bei Bedarf bis zu 3mal 2 Filmtabletten einnehmen.

Bei Retinopathien 2- bis 3mal täglich 2 Filmtabletten einnehmen.

Einzelgabe und Tagesmenge von Venoruton Intens können, falls in besonderen Fällen erforderlich, ohne weiteres erhöht werden.

Venoruton Retard:

1- bis 2mal täglich 1 Filmtablette morgens bzw. morgens und abends einnehmen.

Venoruton Tropfen:

2mal täglich 5 ml Lösung (5-ml-Teilstrich am Meßbecher) mit etwas Flüssigkeit einnehmen (Initialtherapie). Nach 4 Wochen kann die Behandlung mit täglich 1mal 5 ml Lösung fortgesetzt werden (Erhaltungstherapie).

Die Menge kann bei Bedarf erhöht werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Venoruton 300:

Kapseln während der Mahlzeiten oder unmittelbar danach unzerkaut schlucken. Der Erfolg hängt wesentlich von der konsequenten Beachtung der vorgeschriebenen Dosierung und der Behandlungsdauer ab.

Venoruton Intens:

Filmtabletten morgens bzw. morgens und abends unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Venoruton Retard:

Filmtabletten unzerkaut morgens bzw. abends und abends mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Wesentlich für den Erfolg sind die konsequente Beachtung der vorgeschriebenen Dosierung und die Behandlungsdauer.

Venoruton Tropfen:

Tropfen während der Mahlzeiten oder unmittelbar danach mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten verdünnt einnehmen.

Auch wenn sich der Zustand rasch bessert, sollte man Venoruton Tropfen über längere Zeit weiter einnehmen, damit die Beschwerden nicht wieder auftreten.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Venoruton ist seit mehr als 30 Jahren im therapeutischen Einsatz. Vergiftungen durch Überdosierung sind in dieser Zeit nicht bekanntgeworden. Abgesehen von Symptomen durch den Alkoholgehalt der Venoruton Tropfen ist nicht mit Intoxikationen zu rechnen. Auch die Prüfung der akuten Toxizität gab keine Anhaltspunkte für ein spezifisches Vergiftungsbild. Konkrete Angaben für die Therapie von Intoxikationen durch Überdosierung sind daher derzeit nicht möglich. Die Therapie müßte auf symptomatische Maßnahmen beschränkt bleiben. Bei Alkoholintoxikationen durch Venoruton Tropfen müßte entsprechend dem Therapieschema von Mantel¹ (Schnellinfusion einer 20%igen Glucoselösung: klart der Patient nicht auf, so ist der Versuch der Infusion einer 50%igen Glucoselösung durch Venenkatheter indiziert. Kommt es auch dann nicht zu einer Aufhellung des Sensoriums, ist die Dialyse angezeigt) behandelt werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Die primäre pharmakologische Wirkung von O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside (HR) besteht in einer Verringerung der kapillären Filtrationsrate für Wasser und der mikrovaskulären Permeabilität für Proteine. Dies wurde sowohl in verschiedenen tierexperimentellen Modellen gezeigt als auch in klinischen Studien bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI), Leberzirrhose, idiopathischen Ödemen und diabetischer Retinopathie. Die Wirkung auf die mikrovaskuläre Funktion kann erklärt werden durch eine Verringerung der endothelialen Zwischenräume, einer Modifikation der interendothelialen Zellmatrix und einer erhöhten Adhäsion endothelialer Zellen an die Wand der Mikrogefäße.

Weiterhin lassen sich die Ergebnisse zahlreicher experimenteller Modelle in vitro auf die Wechselwirkungen von HR mit integralen Membranbestandteilen zurückführen, die Veränderungen der Barrierefunktion der biologischen Membranen, ihrer Fluidität und osmotischen Stabilität, aber auch der Aktivität

membrangebundener Enzyme und aktiver Transportsysteme auslösen.

Eine Hemmung der Erythrozyten-Aggregation und eine verbesserte Erythrozyten-Verformbarkeit, welche die beobachtete Verbesserung der mikrovaskulären Strömung und des Sauerstoffgehalts der Haut erklären können, wurden ebenfalls am Menschen gezeigt.

Diese pharmakologischen Wirkungen führen zu einer Ödemreduktion und der damit verbundenen Symptome bei der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) und anderen Indikationen, die durch eine erhöhte lokale mikrovaskuläre Permeabilität charakterisiert sind.

Ferner konnte ein signifikanter protektiver Effekt bei durch radioaktive Strahlung bedingten Membranläsionen nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte belegt werden, daß Venoruton die Strahlensensibilität von Tumorgewebe nicht herabsetzt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside sind bei einmaliger oraler und parenteraler Verabreichung als praktisch ungiftig zu bezeichnen. Es gelang nicht, die LD₅₀ zu bestimmen. Auch die Prüfung der subakuten, subchronischen, chronischen Toxizität am Hund nach parenteraler Verabreichung sowie Untersuchungen zur Teratogenität erbrachten auch in den höchsten Dosierungen keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Eigenschaften. Ein mutagenes Potential konnte in entsprechenden Versuchen nicht beobachtet werden.

13.3 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside wurde an Ratte, Maus, Kaninchen, Hund, Rhesusaffe und Mensch untersucht. Die zunehmende Substitution der Hydroxylgruppen des Rutingrundgerüsts durch Hydroxyethylgruppen führt zu einer erhöhten Wasserlöslichkeit, einer erhöhten Resistenz des Moleküls gegenüber bakteriellem Abbau im Darmtrakt sowie zu einer Abnahme der Proteinbindung. Die reversible Proteinbindung von HR liegt bei etwa 30 %. Bei der Ratte wurden HR-Glykoside und Glucuronide in Urin und Galle (14–20 % der oral verabreichten Dosis) gefunden. Die Elimination erfolgt überwiegend, zu ca. 65 %, biliär sowie renal und ist nach 24–48 Stunden abgeschlossen. Daneben besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf. HR passiert nicht die Blut-/Hirn-Schranke. Nach oraler oder intravenöser Applikation ist die Plazentapassage von HR minimal, nur Spuren wurden im Foetus von Ratte und Maus gefunden. Ebenso fanden sich nur Spuren in der Milch säugender Ratten.

Beim Menschen werden nach oraler Applikation von ¹⁴C-HR maximale Plasmakonzentrationen nach 1–9 Stunden erreicht. Meßbare Spiegel bleiben für etwa 120 Stunden bestehen. Der Abfall ist biphasisch: 3–6 % der verabreichten Radioaktivität wird innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Die gesamte Eliminationshalbwertszeit variiert von 10–25 Stunden, ist jedoch intraindividuell relativ konstant. Die biliäre Elimination von HR und seiner glucuronidierten Metaboliten wurde beim Menschen bestätigt.

14. Sonstige Hinweise

Spezifische Toleranzstudien bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie bei älteren Patienten zeigen keine Unverträglichkeit.

Bei der Filmtablette von Venoruton Intens bzw. Venoruton Retard wird der Wirkstoff in ein Trägergerüst eingelagert. In Einzelfällen kann es vorkommen, daß das Trägergerüst im Darm nicht abgebaut wird und deshalb im Stuhl erscheint. Die Wirkstoffabgabe aus den Filmtabletten in den Körper wurde dadurch jedoch nicht beeinträchtigt.

Hinweise zur Verwendung des Meßbechers von Venoruton Tropfen

Aus hygienischen Gründen sollte der Meßbecher nur für dieses Arzneimittel und nur von einer Person verwendet werden. Ebenfalls aus hygienischen Gründen sollte vor und nach jeder Verwendung der Meßbecher ausgespült und getrocknet werden.

15. Dauer der Haltbarkeit

Venoruton 300, Venoruton Intens, Venoruton Retard:
5 Jahre

Venoruton Tropfen:
3 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Venoruton 300:

N 1	20 Kapseln
N 2	50 Kapseln
N 3	100 Kapseln

Klinikpackung

Venoruton Intens:

N 1	20 Filmtabletten
N 2	50 Filmtabletten
N 3	100 Filmtabletten

Klinikpackung

Venoruton Retard:

N 1	20 Filmtabletten
N 2	50 Filmtabletten
N 3	100 Filmtabletten

Venoruton Tropfen:

N 1	100 ml Lösung
N 2	250 ml Lösung

18. Stand der Information

August 2001

¹ Mantel, K.: Forcierte Diurese bei Alkoholintoxikation, 3. Symposium für pädiatrische Intensivmedizin, München, 1972

**19. Name oder Firma und Anschrift
des pharmazeutischen
Unternehmers**

Novartis Consumer Health GmbH
81366 München

Novartis Consumer Health GmbH
Zielstattstraße 40
81379 München
Telefon (0 89) 78 77-0
Telefax (0 89) 78 77-4 44

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf