

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	RVG 16908	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 6</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venoruton tabletten 500

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Venoruton tabletten 500: 1 tablet bevat 500 mg O-(beta-hydroxyethyl)-rutosiden

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Cirkelvormige, biconvexe, gemarmerde, geel-groenachtige tablet voor oraal gebruik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Klachten gerelateerd aan chronische veneuze insufficiëntie, indien het dragen van elastische kousen alleen onvoldoende effect heeft, gecontraïndiceerd is (gecombineerde arteriële-veneuze insufficiëntie) of te belastend wordt geacht.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering:

#### Start van de behandeling

2-3 tabletten per dag.

In het algemeen wordt binnen ca. twee weken een vermindering van de klachten (vermoeide, zware benen, zwellingsgevoel) waargenomen.

Raadpleeg een arts of apotheker als er na 2 weken geen verbetering of verlichting van de klachten optreedt.

#### Stoppen met de behandeling

Stop de behandeling na maximaal 6 maanden, of eerder, bij verlichting van de klachten.

Indien de symptomen terugkeren dient een arts geraadpleegd te worden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Venoruton bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing van Venoruton bij pediatrische patiënten, omdat de indicatie CVI niet voorkomt.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor O-(beta-hydroxyethyl)-rutosiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	RVG 16908	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 6</b>

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Venoruton dient niet te worden gebruikt door patiënten met oedeem in de onderste ledematen veroorzaakt door hart-, nier- en/of leveraandoeningen, omdat in deze patiëntengroep de effectiviteit en veiligheid van Venoruton niet is aangetoond.

##### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten. De indicatie CVI komt niet voor in deze populatie. Daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van Venoruton bij kinderen niet vastgesteld en wordt het niet aanbevolen om Venoruton te gebruiken bij kinderen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties gemeld. Het is aangetoond dat O-(beta-hydroxyethyl)-rutosiden niet in interactie treden met warfarine anticoagulantia.

De bestanddelen van hydroxyethylrutosiden zijn derivaten van rutine en quercetine. Rutine zelf inhibeert geen specifiek leverenzym, quercetine inhibeert het CYP3A leverenzym bij de mens en sulfotransferase *in vitro*, maar niet *in vivo*.

Daarom wordt verondersteld dat orale O-(beta-hydroxyethyl)-rutosiden niet interfereren met het metabolisme van andere farmacologisch actieve stoffen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van hydroxyethylrutoside bij zwangere vrouwen in het eerste trimester. Gegevens over het gebruik tijdens het tweede en derde trimester van een beperkt aantal zwangerschappen laten geen schadelijke effecten zien van hydroxyethylrutoside op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Tot op heden zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit op de zwangerschap, embryonale/ foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Venoruton dient niet te worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Tijdens het tweede en derde trimester dient Venoruton alleen te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

In dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat uitscheiding van hydroxy-ethylrutosiden in de moedermelk gering is. Er zijn geen gegevens bekend over potentiële effecten in neonaten. Terughoudendheid moet worden betracht bij gebruik tijdens lactatie.

##### Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren duidde niet op effecten op de vruchtbaarheid na toediening van O-(beta-hydroxyethyl)-rutosiden.

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

Venoruton heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	RVG 16908	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 3 van 6</b>

Patiënten die dit middel gebruikten hebben in zeldzame gevallen vermoeidheid en duizeligheid gemeld. Indien de patiënt dit ondervindt, dan wordt hem/haar geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Venoruton kan in zeldzame gevallen bijwerkingen van het maag-darmstelsel of huidreacties veroorzaken zoals winderigheid, diarree, buikpijn, onaangenaam gevoel in de maag, dyspepsie, huiduitslag, pruritus of urticaria. Zeer zelden komen duizeligheid, hoofdpijn, opvliegers, vermoeidheid of overgevoelighedsreacties zoals anafylactoïde reacties voor.

##### Lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen hieronder zijn weergegeven per systeem orgaanklasse en frequentie. De volgende frequenties zijn gedefinieerd: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ), of *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

##### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Zeer zelden: anafylactische shock, anafylactoïde reacties, overgevoelighedsreacties.

##### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Zeer zelden: duizeligheid, hoofdpijn.

##### *Bloedvataandoeningen:*

Zeer zelden: opvliegers.

##### *Maag-darmstelselaandoeningen:*

Zelden: gastro-intestinaal ongemak, winderigheid, diarree, buikpijn, onaangenaam gevoel in de maag, dyspepsie.

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Zelden: huiduitslag, pruritus, urticaria.

##### *Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:*

Zeer zelden: vermoeidheid.

##### 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: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met symptomen gerapporteerd en een specifieke behandeling is niet bekend.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	RVG 16908	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 6</b>

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: systemische vasoprotectoren (bioflavonoiden/rutoside combinaties), ATC-code: C05CA51

#### Werkingsmechanisme

De farmacodynamische effecten van hydroxyethylrutosiden zijn in verschillende *in vitro* en *in vivo* studies aangetoond. Van Venoruton is aangetoond dat het de capillaire filtratiesnelheid van vocht vermindert. Dit is aangetoond in dierexperimentele modellen en ook in klinische studies met ziektebeelden zoals chronische veneuze insufficiëntie en idiopathisch oedeem.

De farmacologische effecten kunnen theoretisch verklaard worden door een verkleining van interendotheliale celopeningen, een verandering van de interendotheliale celfibrinmatrix, en een versterkte adhesie van endotheelcellen aan de microvasculaire wand.

Er zijn aanwijzingen gevonden dat Venoruton een gunstig invloed heeft op parameters van de huiddoorbloeding, gemeten met Laser-Dopplerflowmetrie en op de transcutaan gemeten zuurstofspanning. Dit resulteert in vermindering van oedeem en hiermee gepaard gaande symptomen van chronische veneuze insufficiëntie.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische aspecten van hydroxyethylrutosiden zijn onderzocht bij de muis, rat, konijn, hond, rhesusaap en de mens.

Substitutie van de hydroxylgroepen van de uitgangsstof rutine door hydroxyethylgroepen resulteert in een verhoogde oplosbaarheid in water, in een toename van de resistentie tegen afbraak door darmbacteriën en in een afname van de eiwitbinding. De zwakke en reversibele eiwitbinding van hydroxyethylrutosiden in zowel mens als proefdier (rat) bedraagt ongeveer 30%.

Onderzoek naar verdeling, metabolisme en uitscheiding bij ratten heeft het volgende aangetoond : 14-20% van een oraal toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine en gal als hydroxyethylrutosiden-glycosiden en hun metabolieten. Er is een aanzienlijke enterohepatische kringloop, welke kan duiden op een verlengde werkingsduur in de mens, ondanks lage plasmawaarden. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via lever en gal (ongeveer 65% van de eliminatie) en via de urine. Hydroxyethylrutosiden passeren de bloed-hersenbarrière niet.

Na orale of intraveneuze toediening is de placentapassage van hydroxyethylrutosiden minimaal; slechts sporen hydroxyethylrutosiden zijn terug gevonden in de foetussen van ratten en muizen. Ook in de melk van zogende ratten zijn slechts sporen hydroxyethylrutosiden terug gevonden.

Maximum concentraties van hydroxyethylrutosiden in plasma na orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld hydroxyethylrutosiden bij de mens verschijnen tussen 1 en 9 uur na toediening. Aantoonbare concentraties blijven 120 uur aanwezig. De afname van de plasmaconcentratie is bi-exponentieel. Binnen 48 uur wordt 3-6% van de toegediende radioactiviteit uitgescheiden in de urine. De totale schijnbare eliminatiehalfwaardetijd varieert van 10-25 uur, maar is per individu betrekkelijk constant. De biotransformatie van hydroxyethylrutosiden bestaat voornamelijk uit afsplitsing van rutinose en de vorming van glucuronides. Aangetoond is dat ringopening en deëthylering secundaire metabolische routes betreffen. De eliminatieroute van hydroxyethylrutosiden en zijn geglucuroneerde metabolieten via de gal is bij de mens aangetoond.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	RVG 16908	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 6</b>

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

polyethyleenglycol 6000  
magnesiumstearaat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren tussen 15 en 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Beschermen tegen vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip.

100 tabletten in doordrukstrip (10 x 10)  
60 tabletten in doordrukstrip (6 x 10)  
30 tabletten in doordrukstrip (3 x 10)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Healthypharm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative Information and Prescribing Information
<b>Venoruton Tabletten 500</b>	<i>RVG 16908</i>	
hydroxyethylrutosiden		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 6</b>

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 16908

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 1994

Datum van verlenging van de vergunning: 1 augustus 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 15 februari 2023.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2023-02	<b>Authorisation</b>	<b>Case manager:</b> AO	<b>Rev.</b> 2.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------