

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Venostasin retard

Wirkstoff: Trockenextrakt aus Roßkastaniensamen

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Venenmittel

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

1 Retardkapsel enthält:

Trockenextrakt aus Roßkastaniensamen (5:1) 240 – 290 mg

entsprechend Triterpenglykosiden berechnet als Aescin 50 mg

3.3 Sonstige wirksame Bestandteile nach Art und Menge

Dextrin, Gelatine, Polyvidon, Talkum, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid), Dibutylphthalat, Schellack, Sojaecithin, Dimethylpolysiloxan, Farbstoffe Chinolingelb (E 104), Indigotin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisenoxide (E 172).

4. Anwendungsgebiete

Behandlung von Beschwerden bei Erkrankungen der Beinvenen (chronische Veneninsuffizienz) z.B. Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Beinschwellungen.

Hinweis: Weitere vom Arzt verordnete nichtinvasive Maßnahmen, wie z.B. Wickeln der Beine, Tragen von Stützstrümpfen oder kalte Wassergüsse, sollen unbedingt eingehalten werden.

Hinweis: Treten plötzlich ungewohnt starke Beschwerden vor allem an einem Bein auf, die sich durch Schwellung, Verfärbung der Haut, Spannungs- oder Hitzegefühl sowie Schmerzen bemerkbar machen, sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden, da diese Merkmale Anzeichen einer ernsten Erkrankung (Beinvenenthrombose) sein können.

5. Gegenanzeigen

Venostasin retard soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da das Präparat nur unzureichend im Tierversuch geprüft ist und Erfahrungen bei Schwangeren nicht ausreichend dokumentiert sind.

Da nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, sollte während der Behandlung nicht gestillt werden.

6. Nebenwirkungen

Nach der Einnahme von Venostasin retard kann es in Einzelfällen zu Juckreiz, Übelkeit, Magen- und Darmbeschwerden (Schleimhautreizungen) kommen. In einem Fall wurde über das Auftreten einer schwerwiegenden allergischen Reaktion berichtet.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher nicht bekannt geworden

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Morgens und abends jeweils 1 Retardkapsel.

11. Art und Dauer der Anwendung

Vor dem Essen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Sollten gelegentlich leichte Magen- oder Darmbeschwerden auftreten, empfiehlt es sich, das Präparat zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Es besteht keine zeitliche Begrenzung der Anwendungsdauer. Zur Langzeittherapie geeignet.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die in Roßkastaniensamenextrakt enthaltenen Saponine können bei Überdosierung das als Nebenwirkung bekannte Symptom Übelkeit verstärken, weiterhin sind Erbrechen und Durchfälle möglich.

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Die Glykokalyx (Mucopolysaccharide) besitzt im Kapillarbereich die Funktion eines Molekularsiebes: Großvolumige Teilchen wie z.B. Proteine können nicht aus dem Gefäß in den Extravasalraum gelangen. Im Blut variköser Patienten treten lysosomale Enzyme vermehrt auf. Diese schädigen die Mucopolysaccharide durch enzymatischen Abbau: das "Molekularsieb" der Gefäßwände wird auch für größere Teilchen (Proteine) durchlässig. In der Folge strömt aufgrund osmotischer Gesetze Wasser aus dem Gefäß in den Extravasalraum – ein Ödem entsteht. Roßkastaniensamenextrakt verringert die Konzentration lysosomaler Enzyme im Blut, so daß das durch lysosomale Enzyme pathologisch verschobene Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der Mucopolysaccharide wieder zugunsten des Aufbaues normalisiert wird. Durch Senkung der Gefäßpermeabilität im Kapillarbereich wird so eine Regulation der bei chronischer Veneninsuffizienz pathologisch gesteigerten Gefäßpermeabilität erreicht. Dies führt zu einem physiologisch ausgeglichenen Verhältnis zwischen Filtration und Resorption von Wasser, das bei gesteigerter Filtrationsrate aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität für Makromoleküle zur Ödemausprägung führt. Roßkastaniensamenextrakt verringert die Filtration, beugt also einer Ödemneigung vor und erreicht über die Wasserbilanz auf Dauer einen Ödemrückgang.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

In toxikologischen Untersuchungen haben sich Roßkastaniensamenextrakt und Aescin in therapeutischer Dosierung als un-toxisch erwiesen.

- Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an mehreren Nagern und Nichtnagern über 10 Tage geprüft. Die LD₅₀ gibt die Tabelle 1 wieder. Trotz gewisser Speziesunterschiede erweist sich auf Aescin standardisierter Roßkastaniensamenextrakt – besonders nach oraler Applikation – als gut verträglich:

Tab.1: LD₅₀ bei verschiedenen Tierspezies

Spezies	LD ₅₀ (Vertrauensgrenzen) mg RKSE/kg		
	per os	intraperitoneal	intravenös
Maus	990 (651 – 1505)	98 (63 – 148)	6,8 (4,9 – 9,4)

	1050 (778 – 1418)	342 (273 – 429)*	138 (102 – 185)*
Ratte	2150 (1641 – 2817) 2600 (2600 – 3302)	175 (131 – 235)	12,0 (8,0 – 18) 165 (110 – 248)*
Meerschweinchen	1120 (926 – 1355)		465 (332 – 651)*
Kaninchen	1530 (1117 – 2096)		180 (118 – 274)
Hunde	130**		

*Venostasin-Ampullen, nicht im Handel

** höhere Dosierungen werden erbrochen

Über einen Zeitraum von 8 Wochen wurden Ratten in Dosierungen von 9, 30, 90 mg/kg mit Roßkastaniensamenextrakt behandelt. Bei der Behandlung mit der hohen Dosierung von 90 mg/kg i.v. traten vereinzelt Todesfälle auf. Bei der mittleren Dosierung von 30 mg/kg i.v. stieg der Trinkwasserverbrauch der Tiere etwas an. Im übrigen traten keine weiteren Veränderungen auf. In der niedrigen Dosierung von 9 mg/kg zeigten sich keine Veränderungen bei den Tieren.

- Chronische Toxizität:

An Hunden und Ratten wurde Roßkastaniensamenextrakt oral über 34 Wochen erprobt. Hunde erhielten Dosierungen von 80 mg/kg, 40 mg/kg und 20 mg/kg; die Ratten 400 mg/kg, 200 mg/kg und 100 mg/kg. Bei den Ratten bedeutete dies eine 40fache bzw. 20fache bzw. 10fache Gabe der für den Menschen vorgesehenen therapeutischen Tagesdosis. Bei den Hunden zeigte sich in der Gruppe, die die höchste Dosierung erhielt, nach 8 Wochen Erbrechen mit Magenreizung. Dies konnte durch magensaftresistente Darreichungsformen beseitigt werden. Spezielle substanzbedingte Veränderungen fehlten. Histologisch ließen sich keine Hinweise auf Organschäden finden. Die Ratten vertrugen das Präparat bis zur Höchstdosierung, ohne auf die Substanzgabe beziehbare Veränderungen erkennen zu lassen. In 34 Wochen dauernden Langzeitversuchen erweist sich Roßkastaniensamenextrakt bei Hunden und Ratten als gut verträglich. Kumulativ toxische Wirkungen lassen sich nicht erkennen. Die gute Verträglichkeit wird auch in der über Jahrzehnte bewährten klinisch-therapeutischen Anwendung von Roßkastaniensamenextrakt am Menschen bestätigt.

- Reproduktionstoxizität:

Roßkastaniensamenextrakt ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. Untersuchungen zur Embryotoxizität an Ratten verliefen negativ, wohingegen bei Kaninchen oberhalb einer Dosis von 100 mg/kg/Tag verminderte Fetengewichte beobachtet wurden. Untersuchungen über die Verabreichung der Wirkstoffe in späteren Trächtigkeitsphasen und während der Laktationsphase sowie Fertilitätsprüfungen sind nicht durchgeführt worden.

13.3 Pharmakokinetik

In einer Bioverfügbarkeitsstudie an 24 gesunden Probanden wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Venostasin retard mit den Ergebnissen einer oral verabreichten Aescin-Lösung verglichen. Dazu wurde jeweils die 50 mg Aescin entsprechende Dosis als eine Kapsel Roßkastaniensamenextrakt (RKSE) bzw. als Aescin-Lösung oral verabreicht. Die pharmakokinetischen Kennwerte sind in Tab. 2 dargestellt:

Tab. 2: Pharmakokinetische Kennwerte:

Parameter	RKSE Kapsel oral Mittelwert ± SD	Aescin Lösung oral Mittelwert ± SD
T _{max} [h]	2,53 ± 2,08	1,41 ± 1,65
C _{max} [ng/ml]	5,23 ± 8,14	11,66 ± 10,68
AUC _z [ng/ml*h]	73,51 ± 62,75	131,61 ± 74,89
AUC _{0-∞} [ng/ml*h]	89,13 ± 69,22	155,71 ± 84,06
% AUC [%]	18,5 ± 7,3	15,4 ± 10,9
T _{1/2} [h]	17,57 ± 6,38	17,89 ± 8,77
Cl/f [l/min]	13,11 ± 7,92	7,49 ± 5,13
V _{z/f} [l*1000]	17,59 ± 7,42	10,60 ± 6,15

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß etwa 7,5 % einer i.v.-applizierten Dosis und 0,05 % (50 mg/50 ml Aescin-Lösung) bis 0,11 % (50 mg-Kapseln) von oral angewendeten Dosen im Urin als unverändertes Aescin ausgeschieden werden. Die geringe renale Clearance (4,8 ml/min und 3,93 ml/min) weist darauf hin, daß die Elimination von Aescin ähnlich der nach i.v.-Anwendung ist, und läßt vermuten, daß sie sich hauptsächlich auf extrarenalem Wege und wahrscheinlich in Blut und Leber durch Metabolisierung vollzieht. Aescin ist voll hämodialysierbar.

13.4 Bioverfügbarkeit

In der beschriebenen Studie wurde für die Bioverfügbarkeit von Aescin aus Venostasin retard im Vergleich zu einer oral gegebenen Aescin-Lösung ein Ergebnis von 56 % (44-70 %) ermittelt. Das galenische Retardprinzip im Venostasin retard wurde so konzipiert, daß der Wirkstoff aus der Arzneiform Pellet innerhalb eines Zeitraums von ca. 5 Stunden kontinuierlich und vollständig freigesetzt wird. Dadurch wird eine hohe Lokalkonzentration, die zur Mizellbildung (= Komplexbildung) führen könnte, vermieden.

Diese galenische Entwicklung berücksichtigt das pharmakokinetische Verhalten von Aescin und dessen relativ hohe Eliminationshalbwertszeit.

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in dem Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

20 Retardkapseln

50 Retardkapseln

100 Retardkapseln

Anstaltspackung

18. Stand der Information

Februar 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324