



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venostasin® retard
50 mg Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:
Rosskastaniensamen-Trockenextrakt

1 Hartkapsel, retardiert, enthält 240–290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen (4,5–5,5 : 1), entsprechend 50 mg Triterpenglykoside, berechnet als wasserfreies Aescin

Auszugsmittel: Ethanol 50 % (v/v).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, retardiert

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Venostasin® retard wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von Beschwerden bei Erkrankungen der Beinvenen (chronische Veneninsuffizienz), zum Beispiel Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Ödeme.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Morgens und abends jeweils 1 Hartkapsel, retardiert.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren ist aufgrund des Anwendungsgebietes nicht vorgesehen.

Art der Anwendung

Venostasin® retard sollte vor dem Essen unzerkaut und mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

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

Dauer der Anwendung

Eine Langzeitbehandlung ist nach Rücksprache mit einem Arzt möglich.

Wenn sich innerhalb von 4 Wochen unter der Einnahme von Venostasin® retard die Symptome nicht bessern, sollte ein Arzt aufgesucht werden, da Ödeme auch andere Ursachen haben können. Bitte beachten Sie auch Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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. Es kann sich um Symptome einer Beinvenen-

thrombose im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Venenschwäche handeln. Diese sind nicht auf die Einnahme von Venostasin® retard zurückzuführen.

Bei Anzeichen einer Herz- oder Niereninsuffizienz sollte ein Arzt konsultiert werden.

Hinweis:

Weitere vom Arzt verordnete nicht-invasive Maßnahmen, wie z.B. Wickeln der Beine, Tragen von Stützstrümpfen oder kalte Wassergüsse, sollten unbedingt eingehalten werden.

Die Einnahme von Venostasin® retard ersetzt nicht sonstige vorbeugende Maßnahmen oder Behandlungsmaßnahmen wie z.B. kalte Wassergüsse oder das Tragen ärztlich verordneter Stützstrümpfe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel kann verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Venostasin® retard darf in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Es liegen keine Untersuchungen zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Verdauungstrakt:

Gelegentlich:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen- und Darmbeschwerden (Schleimhautreizungen)

Nervensystem:

Gelegentlich:

Schwindel und Kopfschmerzen

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Juckreiz, Hautausschlag)

Sehr selten:

Schwerwiegende allergische Reaktionen (z.T. mit Blutungen)

Geschlechtsorgane:

Sehr selten:

Gynäkologische Zwischenblutungen

Herz/Kreislauf:

Sehr selten:

Tachykardie, Hypertonie

In der Gebrauchsinformation wird der Patient aufgefordert, bei Auftreten einer der oben genannten Nebenwirkungen, insbesondere bei Blutungen sowie bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Hautausschlag), das Arzneimittel abzusetzen und sich ggf. an einen Arzt zu wenden, der über die weiteren Maßnahmen entscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die im Rosskastaniensamenextrakt enthaltenen Saponine können das als Nebenwirkung bekannte Symptom Übelkeit verstärken, weiterhin sind Erbrechen und Durchfälle möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Pflanzliches Arzneimittel bei Venenerkrankungen

ATC-Code: C05CX

Die Glykokalyx (Mucopolysaccharide) besitzt im Kapillarbereich die Funktion eines Molekularsiebes: Großvolumige Teilchen wie z.B. Proteine können nicht aus dem Gefäß in den Extravascularraum 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 Extravascularraum – 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

Tab. 1: Pharmakokinetische Kennwerte

	RKSE Kapsel oral	Aescin Lösung oral
Parameter	Mittelwert ± SD	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
Vz/f [l · 1000]	17,59 ± 7,42	10,60 ± 6,15

für Makromoleküle zur Ödemausprägung führt. Rosskastaniensamenextrakt verringert die Filtration, beugt also einer Ödemneigung vor und erreicht über die Wasserbilanz auf Dauer einen Ödemrückgang.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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. 1 dargestellt.

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.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen haben sich Rosskastaniensamenextrakt und Aescin in therapeutischer Dosierung als nicht toxisch erwiesen.

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an mehreren Nagern und Nichtnagern über 10 Tage geprüft. Die LD₅₀ gibt die Tabelle 2 wieder.

Trotz gewisser Speziesunterschiede erweist sich auf Aescin standardisierter Rosskastaniensamenextrakt – besonders nach oraler Applikation – als gut verträglich:

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 er-

probt. 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 Fetusgewichte beobachtet wurden. Untersuchungen über die Verabreichung der Wirkstoffe in späteren Trächtigkeitsphasen und während der Laktationsphase sowie Fertilitätsprüfungen sind nicht durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dextrin, Copovidon, Gelatine, Talkum, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A und Typ B), Triethylcitrat, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid, Eisen(II,III)-oxid, Indigocarmin, Chinolingelb, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterstreifen.

20 Hartkapseln, retardiert
50 Hartkapseln, retardiert
100 Hartkapseln, retardiert
200 Hartkapseln, retardiert
500 Hartkapseln, retardiert (10 × 50 Stück)
Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Tab. 2: 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)	175 (131–235)	12,0 (8,0–18)
	2600 (2600–3302)		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

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Klinge Pharma GmbH
Arzbacher Straße 78
56130 Bad Ems
Tel.: +49 (0)2603 9604-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

2958.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

06.04.1983/21.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

08/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt