

1. Bezeichnung des Arzneimittels

DIU Venostasin®

75 mg Tablette und 50 mg Hartkapsel, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

1 Tablette enthält:

50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid.

1 Hartkapsel, retardiert, enthält:

240 - 290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen (4,5 - 5,5 : 1),
entsprechend 50 mg Triterpenglykoside, berechnet als getrocknetes Aescin;
Auszugsmittel: Ethanol 50 % (v/v).

Sonstige Bestandteile:

Die Tablette enthält Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette und Hartkapsel, retardiert

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung leichter bis starker Ödeme in den Beinen bei chronisch venöser Insuffizienz.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Morgens und abends jeweils 1 Hartkapsel, retardiert, zusätzlich alle 3 Tage morgens 1 Tablette.

Die Therapie erfolgt bis zum Verschwinden der Beinödeme; die Dauer der Therapie wird vom Arzt gemäß der klinischen Symptomatik festgelegt.

Beide Präparate werden vor dem Essen mit ausreichend Wasser unzerkaut eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Die **Tabletten** dürfen nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Triamteren, Hydrochlorothiazid sowie andere Thiazide oder Sulfonamide und/oder einen der sonstigen Bestandteile,
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml),
- akuter Glomerulonephritis,
- Coma und Praecoma hepaticum,
- Hypokaliämie,
- Hyperkaliämie,
- Hyponatriämie,
- Hypovolämie,
- Hyperkalzämie,
- Gicht.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Hypotonie,
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen,
- koronarer Herzkrankheit,
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers),
- Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin von 1,1 - 1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30 - 60 ml/min),
- eingeschränkter Leberfunktion.

Bei der Einnahme der **Tabletten** müssen folgende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden:

Bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) sind die Tabletten unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Bei chronischem Missbrauch von harntreibenden Mitteln (Diuretika-Abusus) kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Wasseransammlungen im Körpergewebe (Ödeme) auftreten. Diese Wasseransammlungen (Ödeme) sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Während einer Langzeittherapie mit den Tabletten sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalzium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit den Tabletten sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse).

Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen.

Nach Langzeitbehandlung sollten die Tabletten ausschleichend abgesetzt werden.

Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten die Tabletten der Einschränkung entsprechend dosiert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 - 60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,8 und 1,5 mg/100 ml) muss die Serum-Kaliumkonzentration wegen Hyperkaliämiegefahr besonders überwacht werden.

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten (ausgeprägte Wassereinlagerung infolge Herzmuskelschwäche) kann die Resorption der Tabletten deutlich eingeschränkt sein.

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose bei chronischem Alkoholmissbrauch, Schwangerschaft mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann.

Die Therapie sollte abgebrochen werden bei

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts,
- orthostatischen Regulationsstörungen,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden,
- zentralnervösen Störungen,
- Pankreatitis,
- Blutbildungsveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- akuter Cholezystitis,
- Auftreten einer Vaskulitis,
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit,
- Serum-Kreatinin-Konzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min.

Die **Hartkapseln, retardiert**, dürfen nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Roskastaniensamen-Trockenextrakt und/oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden Hinweise betreffen nur die **Tabletten** von DIU Venostasin®:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten die Tabletten nicht einnehmen.

Die Anwendung der Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung der Tabletten als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tabletten:

Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, Beta-Rezeptorenblocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

Bei zusätzlicher Gabe von Kaliumsalzen oder anderen kaliumsparenden Arzneimitteln sowie ACE-Hemmern wird die Gefahr der Hyperkaliämie erhöht.

Unter der Behandlung mit den Tabletten besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2 - 3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung der Tabletten vermindern. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit den Tabletten eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die gleichzeitige Gabe der Tabletten und Indometacin kann die glomeruläre Filtrationsrate einschränken.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe der Tabletten und Beta-Rezeptorenblockern.

Die Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, harnsäuresenkenden Arzneimitteln sowie Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung der Tabletten abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit den Tabletten entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung der Tabletten und kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate, Amphotericin B oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Die gleichzeitige Gabe der Tabletten und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxanzien kann durch die Tabletten verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass die Tabletten vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden können, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit den Tabletten informiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin oder Colestipol vermindert die Absorption der Tabletten von DIU Venostasin®.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Hartkapseln, retardiert:

Die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel kann verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tabletten:

Die Tabletten dürfen in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen von Hydrochlorothiazid kann es zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Eine Anwendung in der Stillzeit ist kontraindiziert, da Triamteren in die Muttermilch übergeht und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann.

Hartkapseln, retardiert:

Die Hartkapseln, retardiert, dürfen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

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

Tabletten:

Die Behandlung mit den Tabletten bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Hartkapseln, retardiert:

Die Hartkapseln, retardiert, haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Durch die Einnahme der **Tabletten** können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Blut:

Gelegentlich:

- Leukopenie, häufiger Thrombozytopenie.

Sehr selten:

- Aplastische Anämie, Agranulozytose.

Immunsystem/Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich:

- interstitielle Nephritis,
- Vaskulitis,
- akute interstitielle Pneumonie,
- Arzneimittelfieber.

Sehr selten:

- Kutaner Lupus erythematodes,
- immunhämolytische Anämie,
- plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik (eine allergische Reaktion wird angenommen).

Hormonsystem:

Sehr häufig:

- Hyperglykämie und Glukosurie bei Stoffwechselgesunden, bei Patienten mit latentem Diabetes mellitus oder bei zuckerkranken Patienten bzw. bei Patienten mit Kaliummangel.

Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Eine latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Stoffwechsel/Elektrolyte:

Sehr häufig:

Bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, Hyperkaliämie, ferner Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie.

Bei hoher Dosierung können auf die verstärkte Diurese zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Nervosität, Herzklopfen, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.

Infolge einer Hypokaliämie können Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Verstopfung und Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose (Hydrochlorothiazid) oder eine metabolische Azidose (Triamteren) entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose oder metabolische Azidose verschlechtern.

Sehr häufig:

- Hypermagnesiurie, die sich häufig als Hypomagnesiämie äußert, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird,
- Hyperurikämie, die bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen führen kann,
- Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden.

Nervensystem:

Gelegentlich:

- Potenzstörungen.

Sinnesorgane:

Gelegentlich:

- Geringgradige Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen [Gelbsehen]) sowie Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit.
Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Herz/Kreislauf:

Bei exzessiver Harnausscheidung kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und gelegentlich zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen sowie als Folge der Hämokonzentration - insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen - zu Thrombosen und Embolien kommen.
EKG-Veränderungen und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Verdauungstrakt:

Häufig:

- Appetitlosigkeit,
- Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum).

Leber/Bauchspeicheldrüse:

Häufig:

- Hyperamylasämie,
- Pankreatitis,
- bei vorbestehender Cholelithiasis kann eine akute Cholezystitis auftreten.

Gelegentlich:

- Ikterus.

Haut:

Gelegentlich:

- Allergische Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, photoallergisches Exanthem, Exantheme, Purpura, Urtikaria).
- Vaskulitis.

Niere:

Häufig:

- Vorübergehender Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut.

Gelegentlich:

- Interstitielle Nephritis.

Sehr selten:

- Harnsteinbildung.

Allgemeinbefinden

Gelegentlich:

- Arzneimittelfieber.

Durch die Einnahme der **Hartkapseln, retardiert**, können folgende Nebenwirkungen auftreten:

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.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Tabletten:

Die akute Überdosierung mit Triamteren und Hydrochlorothiazid kann zu Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt führen. Klinisch äußert sich das in einer vermehrten Diurese, Blutdruckabfall, orthostatischen Regulationsstörungen bis hin zu ausgeprägter Dehydratation und Kreislaufkollaps. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie mit Herzrhythmusstörungen, neurologischen und neuromuskulären Symptomen.

Hartkapseln, retardiert:

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

Therapie von Intoxikationen

Tabletten:

In der Frühphase bei großen Mengen primäre Gifentfernung (Magenspülung, Sirup Ipecac.) und anschließend Kohlegabe, sonst nur Kohle. Im weiteren symptomatische Therapie in Abhängigkeit vom Vergiftungsbild und den Laborparametern, gegebenenfalls Volumensubstitution, Elektrolytausgleich, EKG- und Blutdruckmonitoring.

Hartkapseln, retardiert:

Bei größeren Mengen Kohlegabe.

Bei ausgeprägtem Erbrechen ggf. symptomorientierte Maßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Diuretikum und pflanzliches Arzneimittel bei Venenerkrankungen

ATC-Code: C03EA01/C05CX

Das Präparat DIU Venostasin® ist eine Kombinationspackung, die zweierlei Arzneiformen enthält: einerseits die diuretisch wirkende Tablette, die Hydrochlorothiazid und Triamteren enthält, andererseits die Hartkapsel, retardiert, mit Rosskastaniensamentrockenextrakt, der ödemprotektiv wirkt.

Tabletten:

In den Tabletten der Präparate sind die Wirkstoffe Hydrochlorothiazid und Triamteren in einem Mengenverhältnis, das bei guter diuretischer Wirkung geeignet ist, bei dem größten Teil der Patienten das Elektrolytgleichgewicht aufrecht zu erhalten. Eine zusätzliche Kaliumsubstitution ist in der Regel unnötig und sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen. Die diuretische Wirkung der Tabletten in den beiden Präparaten erfolgt somit kaliumneutral.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist der bekannteste Vertreter der diuretisch wirksamen Benzothiadiazine (Thiazide); die Thiazide sind Sulfonamid-Diuretika. Der Angriff dieser Stoffe erfolgt vorwiegend am proximalen Teil des distalen Tubulus. Thiazide fördern die Natrium- und Chlorid-Ausscheidung, während die Hydrogencarbonat-Ausscheidung nahezu unverändert bleibt. Wie bei allen Diuretika mit Ausnahme der kaliumsparenden Diuretika, wie z. B. Triamteren, ist jedoch ihre Wirkung mit einer erhöhten Kaliumausscheidung verbunden. Die Konzentration von Kaliumionen im Endharn wird durch die distale Kaliumionen-Ausscheidung bestimmt. Da diese zum überwiegenden Teil im Austausch mit der dort stattfindenden Natriumionenresorption erfolgt, ist zu vermuten, dass die meisten Diuretika deshalb kaliuretisch wirken, weil sie das distale Natriumionenangebot erhöhen.

Triamteren

Triamteren ist ein kaliumbewahrendes Diuretikum. Nach oraler Gabe wird es rasch gastrointestinal resorbiert und ist schon nach 15 Minuten im Harn nachzuweisen. Seine Elimination erfolgt durch Filtration und tubuläre Ausscheidung. Triamteren greift am distalen Teil des distalen Tubulus und am Sammelrohr an, wo es im Modellversuch konzentrationsabhängig die Natriumionenresorption vollständig und damit die Kaliumionen-Ausscheidung deutlich hemmt. Erreichen durch den Einfluss anderer Diuretika mehr Natrium und Wasser den distalen Tubulus, so steigt damit auch die natriuretische und diuretische Wirkung von Triamteren, das gleichzeitig auch die sonst auftretenden Kaliumverluste verhindert. Zusätzlich zu seiner natriuretischen und diuretischen Wirkung verstärkt Triamteren die Ausscheidung von Chlorid-, Hydrogencarbonat- und Kalziumionen. Dagegen wird die Magnesiumausscheidung durch Triamteren herabgesetzt. Triamteren ist in seiner Wirkung unabhängig vom Aldosteron-Spiegel, wie Versuche bei adrenal-ektomierten Ratten gezeigt haben. Triamteren wirkt nur von der Lumenseite des Tubulus.

Hartkapseln, retardiert:

Die Hartkapseln, retardiert, enthalten Roskastaniensamentrockenextrakt (RKSE), der folgendermaßen wirkt:

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.

Roskastaniensamenextrakt 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. Roskastaniensamenextrakt verringert die Filtration, beugt also einer Ödemneigung vor und erreicht über die Wasserbilanz auf Dauer einen Ödemrückgang.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer im Jahre 1996 durchgeführten offenen, randomisierten Bioverfügbarkeits-Interaktionsstudie mit 18 gesunden männlichen Probanden wurde das Präparat DIU Venostasin® (Tablette + Hartkapsel, retardiert) gegen beide Einzelkomponenten getestet.

Die Dosierung erfolgte nüchtern und betrug morgens je 1 Tablette und 1 Hartkapsel, retardiert, sowie abends je 1 Hartkapsel, retardiert, über 7 Tage. Als Tagesdosis ergab sich somit 50 mg Triamteren, 25 mg Hydrochlorothiazid und 100 mg Aescin (50 mg b.i.d.).

An Tag 1 und 7 wurden Plasmaproben über 24 - 48 Stunden abgenommen. Die Washout-Phase zwischen den einzelnen Studienabschnitten betrug 14 Tage.

Für alle Substanzen konnte sowohl nach single dose als auch nach multiple dose Bioäquivalenz bezüglich des Ausmaßes der Absorption (AUC) festgestellt werden. Somit wurden keine Interaktionen beobachtet. Die Einzelergebnisse sind im Folgenden beschrieben:

Die Diuretika-Komponente (Tablette):

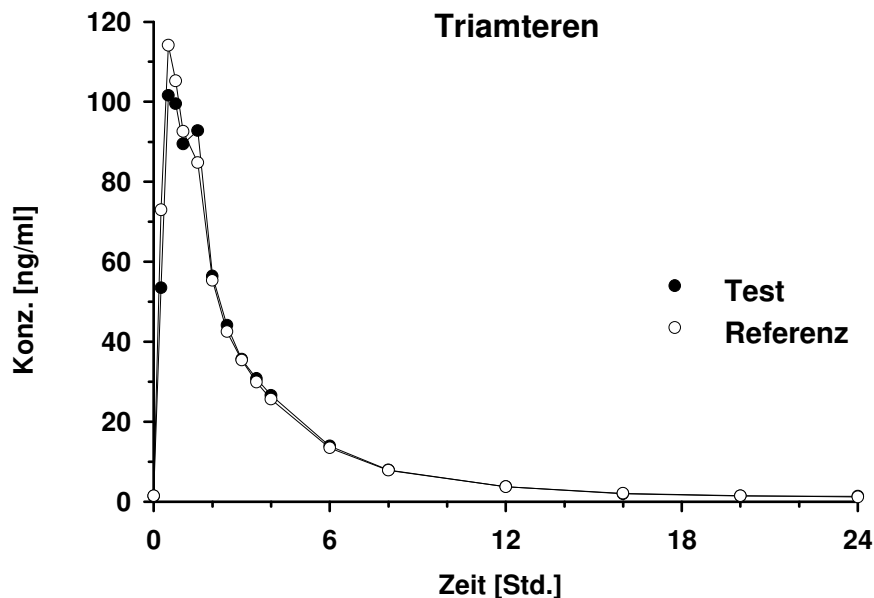
Triamteren

Triamteren wird nach oraler Gabe rasch zu 80 % enteral resorbiert. Die Metabolisierung geschieht primär durch die Hydroxylierung in p-Stellung am aromatischen Kern, gefolgt von deren Konjugation mit aktivem Sulfat zu p-Hydroxy-Triamteren-Schwefelsäure (OH-TA-Ester). Dieser Phase-II-Metabolit kann bereits kurze Zeit nach oraler Applikation (wenige Minuten) im Plasma von Probanden nachgewiesen werden, und zwar in 10fach höherer Konzentration als natives Triamteren.

Auch im Harn stellt der OH-TA-Ester das Hauptausscheidungsprodukt dar. Biliäre Ausscheidung findet nur im geringen Umfang statt. Innerhalb von 48 Stunden werden $6,6 \pm 2,6$ % des verabreichten Triamteren unverändert, $35,7 \pm 15,5$ % als OH-TA-Ester renal ausgeschieden.

Die Analytik von Triamteren in Plasma erfolgte mit Hilfe einer charakterisierten und validierten HPLC-Methode mit Fluoreszenz-Detektion in einem Messbereich von 0,3 - 400 ng/ml.

Folgende Plasmakonzentrations-Zeit-Profile wurden nach Mehrfachgabe an Tag 7 ermittelt:



Tab. 1: Pharmakokinetische Kennwerte

<i>Triamteren</i>		DIU Venostasin®	DIU-Tablette
Parameter		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
C _{max}	[ng/ml]	119,61 ± 43,79	131,57 ± 41,03
C _{min}	[ng/ml]	0,99 ± 0,48	1,12 ± 0,67
AUC _{0-∞}	[ng*h/ml]	343,91 ± 87,84	346,04 ± 76,70
T _{max}	[h]	1,04 ± 0,60	0,65 ± 0,37
T _{min}	[h]	11,13 ± 11,51	15,78 ± 11,52
Lambda z	[1/h]	0,0852 ± 0,031	0,0986 ± 0,0216
T _{1/2} lz	[h]	9,21 ± 3,19	7,43 ± 2,01
HVD	[h]	1,85 ± 0,62	1,67 ± 0,57
Cl/f	[ml/min]	2557,0 ± 585,2	2542,3 ± 669,3

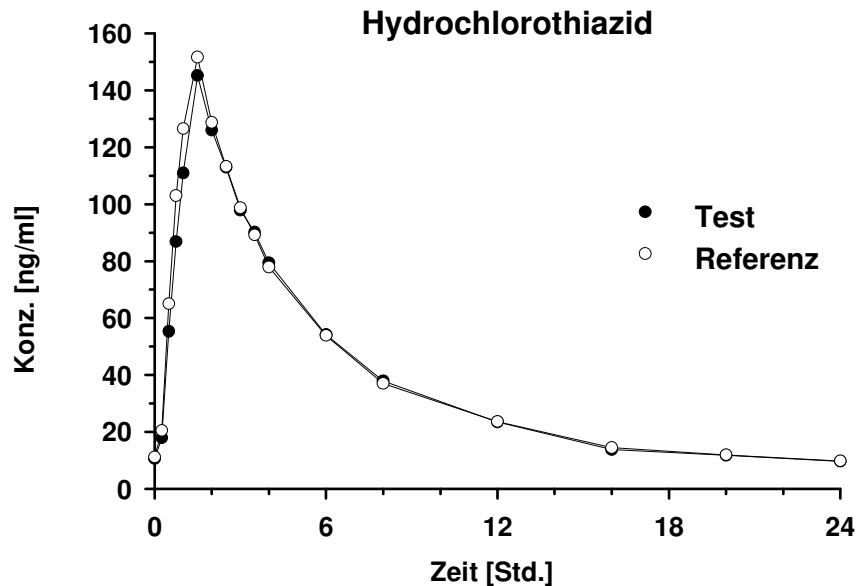
Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe enteral resorbiert und renal praktisch unverändert ausgeschieden. Der Metabolisierungsgrad wurde mit < 5 % bestimmt.

Die Analytik von Hydrochlorothiazid in Plasma erfolgte mit Hilfe einer charakterisierten und validierten HPLC-Methode mit UV-Detektion in einem Messbereich von 0,3 - 400 ng/ml.

Folgende Plasmakonzentrations-Zeit-Profile wurden nach Mehrfachgabe an Tag 7 bestimmt:



Tab. 2: Pharmakokinetische Kennwerte

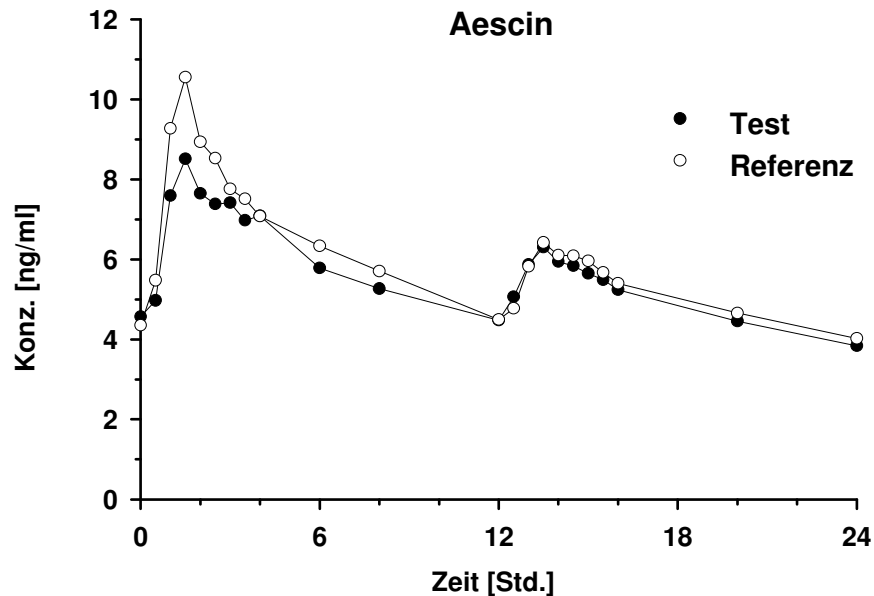
<i>Hydrochlorothiazid</i>		DIU Venostasin®	DIU-Tablette
Parameter		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Cmax	[ng/ml]	151,18 ± 38,66	158,47 ± 37,29
Cmin	[ng/ml]	8,91 ± 4,03	9,36 ± 3,22
AUC _{0-∞}	[ng·h/ml]	905,91 ± 178,95	922,87 ± 182,78
T _{max}	[h]	1,57 ± ,038	1,58 ± 0,43
T _{min}	[h]	16,89 ± 10,94	14,44 ± 11,89
Lambda z	[1/h]	0,0695 ± 0,0229	0,0773 ± 0,0162
T _{1/2} lz	[h]	11,43 ± 5,36	9,39 ± 2,19
HVD	[h]	3,75 ± 1,29	3,60 ± 1,26
Cl/f	[ml/min]	480,19 ± 114,56	470,35 ± 105,80

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Die ödemprotektive Komponente (Hartkapsel, retardiert):

Die Analytik von Aescin erfolgte mit Hilfe eines charakterisierten und validierten RIA-Verfahrens mit einem Messbereich von 0,5 - 25 ng/ml.

Folgende Plasmakonzentrations-Zeit-Profile wurden nach Mehrfachgabe an Tag 7 bestimmt:



Tab. 3: Pharmakokinetische Kennwerte

<i>β</i> -Aescin	DIU Venostasin®	Venostasin® retard
Parameter	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Cmax (0-12) [ng/ml]	9,01 ± 9,52	10,79 ± 15,95
Cmax (12-24) [ng/ml]	6,81 ± 2,55	6,93 ± 4,41
AUC (0-12) [ng/ml*h]	71,58 ± 49,14	77,75 ± 78,85
AUC (12-24) [ng/ml*h]	58,47 ± 25,37	60,36 ± 37,72
AUC (0-24) [ng/ml*h]	13,05 ± 72,10	138,11 ± 114,50
Tmax (0-12) [h]	2,47 ± 1,52	1,61 ± 0,40
Tmax (12-24) [h]	13,67 ± 0,92	14,47 ± 1,65
HVD (0-12) [h]	11,00 ± 2,75	10,84 ± 2,71
HVD (12-24) [h]	10,87 ± 2,06	10,86 ± 2,48
Cl/f (0-24) [ml/min]	15027,2 ± 4752,2	15732,1 ± 6276,6

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

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 Hartkapsel, retardiert) 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

Die Diuretika-Komponente (Tablette):

Triamteren

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 50 % und die Eiweißbindung ca. 67 %. Der Hauptmetabolit OH-TA-Ester stellt einen Anteil von 93 %.

Hydrochlorothiazid

Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60 %, die Eiweißbindung ca. 65 %.

Die ödemprotektive Komponente (Hartkapsel, retardiert):

Für die Bioverfügbarkeit von Aescin aus Rosskastaniensamenextrakt in den Hartkapseln, retardiert, von DIU Venostasin® wurde im Vergleich zu einer oral gegebenen Aescin-Lösung ein Ergebnis von 56 % (44 - 70 %) ermittelt. Das galenische Retardprinzip 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

a) Akute Toxizität

Triamteren (in den Tabletten):

Für Triamteren beträgt bei Mäusen die LD₅₀ 380 mg/kg Körpergewicht. Bei Rattenversuchen zeigte sich, dass diese im akuten Versuch höhere Dosen vertrugen.

Hydrochlorothiazid (in den Tabletten):

Nach G. Peters und F. Roch-Ramel ("Thiazide, Diuretics und Related Drugs") ist die Toxizität der Thiazide allgemein gering. Der therapeutische Index, d. h. das Verhältnis LD₅₀/ED₅₀, liegt zwischen 100 und 1000, war niemals unter 50 (nach Peck et al.).

Auf Aescin standardisierter Rosskastaniensamenextrakt (in den Hartkapseln, retardiert):

Die akute Toxizität wurde an mehreren Nagern und Nichtnagern über 10 Tage geprüft. Die LD₅₀ gibt Tabelle 1 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.

Tab. 4: LD₅₀ bei verschiedenen Tierspezies

Spezies	LD ₅₀ (Vertauensgrenzen) mg/RKSE/kg		
	per os	intraperitoneal	intravenös
Maus	990 (651-1505)	98 (63-148)	6,8 (4,9-9,4)
	1050 (788-1418)	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 mehr im Handel

** höhere Dosierungen werden erbrochen

b) Chronische Toxizität

Triamteren (in den **Tabletten**):

Mit Triamteren wurden an Hunden und Affen chronische Versuche durchgeführt. Die Versuchsdauer betrug 1 Jahr. Die Dosis des applizierten Triamterens übertraf die für den Menschen empfohlene Dosis bis um das 10fache. Bei Ratten führte eine Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu keinen Erosionen des Darmkanals sowie zu keinen Veränderungen des Blutbildes, die für einen Folsäuremangel charakteristisch gewesen wären. Über 6 Monate wurde Hunden 30 mg/kg Körpergewicht Triamteren täglich appliziert. Es zeigte sich ein Anstieg der SGOT und SGPT sowie der alkalischen Phosphatase. Allerdings wurden massive Leberschäden nicht beobachtet.

Hydrochlorothiazid (in den **Tabletten**):

In chronischen toxikologischen Experimenten, die an den üblichen Tierarten durchgeführt wurden, zeigten sich keine bedeutenden Läsionen. Eine spezielle Form der Lebertoxizität wurde unter Gabe von Hydrochlorothiazid (4000 mg/kg, 1 x Gabe p.o.) bei Ratten, die subtotal hepatektomiert (zu 60 - 70 %) wurden, beobachtet: die Leberregeneration ging langsamer voran als normal, die Mortalität war erhöht.

Chronische Gaben von 10 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid hatten keinen Einfluss auf die Leberregeneration, im übrigen Gewebe waren Fetteinlagerungen erhöht.

Auf Aescin standardisierter Rosskastaniensamenextrakt (in den **Hartkapseln, retardiert**):

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.

c) Teratogenität

Z. Zt. werden Diuretika nicht verdächtigt, beim Menschen eine teratogene Wirkung zu haben. Triamteren kann während der Schwangerschaft - (als schwacher Folsäureantagonist) wegen eines dort häufiger beobachteten Folsäuremangels - zu megaloblastärer Anämie der Schwangeren führen. Missbildungen wurden allerdings weder in Tierexperimenten noch beim Menschen beobachtet. Aufgrund noch ungenügender Erfahrung beim Menschen sollte allerdings Triamteren - und damit die Tabletten von DIU Venostasin® - in der Schwangerschaft gemieden werden.

Im übrigen stellen sich wie Rosskastaniensamenextrakt auch Hydrochlorothiazid und Triamteren als Substanzen dar, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch in den empfohlenen Dosierungen untoxisch sind.

d) 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Tablette enthält:

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K 25, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Magnesiumstearat, Polysorbat 60, hochdisperses Siliciumdioxid.

1 Hartkapsel, retardiert, enthält:

Dextrin, Povidon K 25, 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 x H₂O.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

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.

Kombinationspackung für 12 Tage:

4 Tabletten, 24 Hartkapseln, retardiert.

Kombinationspackung für 30 Tage:

10 Tabletten, 60 Hartkapseln, retardiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Astellas Pharma GmbH
Postfach 50 01 66
80971 München
Tel.: (0 89) 45 44-01
Fax: (0 89) 45 44-13 29

Mitvertreiber

KLINGE PHARMA GmbH
Postfach 50 01 67
80971 München
Tel.: (0 89) 45 44-02
Fax: (0 89) 45 44-13 17
E-Mail: info@klinge.de
Internet: www.klinge.de

8. Zulassungsnummer

4703.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16.05.1984 / 16.12.2010

10. Stand der Information

12/2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.