

## Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Trockenstechampulle enthält:

Mindestens 100.000 I.E. – maximal 130.000 I.E. Streptokinase und mindestens 25.000 I.E. – maximal 100.000 I.E. Streptodornase  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Trockensubstanz zur lokalen Anwendung.  
weißes, flockiges Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

**Zur Oberflächenanwendung bei:**

- Infizierten Wunden und Ulcerationen jeder Genese, zusätzliche zum chirurgischen Debridement.
- Verbrennungen und Radionekrosen.

**Zur Instillation oder Spülung bei:**

- Hämatothorax, Pleuraempyem.
- Osteomyelitis der Nasennebenhöhlen.
- Fibrinösen Verklebungen.
- Entzündlich-eitrigen Prozessen und zur Lyse von Hämatomen in der Gynäkologie und Urologie.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

**Zur Oberflächenanwendung:**

Gel: Messerrückendick auftragen und mit sterilem Mull abdecken.

Lösung: Dünne sterile Mull-Lagen mit Varidase-Lösung tränken; Verbände mittels Folie vor Austrocknung schützen.

Verbandwechsel alle 12 – 24 Stunden.

**Zur Instillation oder Spülung:**

Die Dosierung richtet sich entsprechend der Technik nach dem Sitz der Läsion und ihrer Zugänglichkeit. Wichtig ist dauernder enger Kontakt der Varidase-Lösung mit dem Substrat. Gegebenenfalls entsprechende Lagerung des Patienten.

Konzentration und Verweildauer müssen der Situation angepasst werden. Es muss für Abfluss gesorgt, abgesaugt oder abpunktiert werden.

Beispiele:

Organ bzw. Indikation	Lösungsmittelmenge/125.000 Varidase	Anwendungstechnik, Menge, Häufigkeit, Verweildauer	Begleitmaßnahmen
Blase	20 – 40 ml	1mal täglich 20 ml durch Foleykatheter, ½ – 1 Stunde belassen	Vor und nach der Anwendung event. Spülung mit physiolog. Kochsalzlösung
Pleurahöhle	40 ml	1mal täglich 40 ml, ggf. mehr, durch Drain oder Katheter; ggf. Punktion an mehreren Stellen, 4 – 6 Stunden belassen	
Weichteileiterungen, Abszesse, inf. OP Wunden nach sept. Operation u.a.	40 ml	Mengen wie erforderlich. Instillieren durch kleine Katheter mit seitlichen Öffnungen, Drains oder Fistelgänge, 4 – 6 Stunden belassen, dann absaugen	Bei Infektionen zusätzlich Antibiotika lokal und/oder oral.
Osteomyelitis, inf. Stümpfe und Trümmerfrakturen u.a.	40/150 ml	Die höheren Konzentrationen instillieren und 4 bis 6 Stunden belassen, die niedrige Dosierung als langsame Dauer-spülung	

##### Kinder:

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt, spezielle Dosierungsempfehlungen gibt es nicht.

##### Art der Anwendung

**Zur Oberflächenanwendung:**

Als Gel:

1 Trockenstechampulle ohne Schütteln in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung lösen und in 60 ml einer vorher zubereiteten Gel-Masse verrühren. Die Varidase-Konzentration im Gel kann erhöht werden, indem von der Gelmasse nur ein Teil, mindestens aber die Hälfte verwendet wird.

Als Lösung:

1 Trockenstechampulle in 10 – 20 ml physiologischer Kochsalzlösung lösen und auf 70 ml weiter verdünnen. Die Varidase-Konzentration in der Lösung kann erhöht werden, indem auf weniger als 70 ml verdünnt wird.

**Zur Instillation oder Spülung:**

1 Trockenstechampulle mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung ohne schütteln lösen und gegebenenfalls weiter verdünnen, wie angegeben.

**Dauer der Anwendung**

Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung wird verabreicht, bis saubere Wundverhältnisse vorliegen. Dies wird je nach Art des Krankheitsbildes innerhalb 1 – 2 Wochen erreicht. Eine Ulcus-Behandlung erfordert gelegentlich eine längere Anwendungsdauer bis zu 4 Wochen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.  
Störungen der Blutgerinnung und Blutungen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung darf nicht intravenös injiziert werden!

Die Abbauprodukte von Eiter und Fibrin, die nach der Instillation von Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung entstehen, müssen durch Drainage oder Absaugen entfernt werden, um eine resorptionsbedingte Temperaturerhöhung zu vermeiden.

Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung nicht zur Inhalation verwenden!

Bei Anwendung zur Instillation in den Pleuraraum ist Vorsicht geboten bei Anamnese von Bronchopleuralfisteln (besonders bei aktiver Tuberkulose).

Die Anwendung von Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung bei infizierten Prozessen erfordert die gleichzeitige Gabe von wirksamen Antibiotika.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gemeinsame Anwendung mit Antibiotika, deren Lösungen im sauren pH-Bereich liegen und mit sauren Desinfektionsmitteln und Antiseptika kann zu Aktivitätsminderungen der Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung führen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung in der Schwangerschaft. Negative Auswirkungen in der Schwangerschaft und Laktation sind bisher nicht beobachtet worden.

Untersuchungen zeigten, dass der diaplacentare Übergang weniger als ein Tausendstel der applizierten Dosis betrug.

Über die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte der Arzt nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abwägung entscheiden.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

**Erkrankungen des Immunsystems:**

Streptokinase und Streptodornase haben eine – allerdings nicht sehr ausgeprägte – Antigenwirkung. Bei entsprechender Sensibilisierung kann daher eine Antigen-Antikörper-Reaktion eintreten. Generalisierte anaphylaktische Reaktionen wurden bisher nicht beschrieben. Bei Verdacht auf allergisch-toxische Reaktionen ist die Therapie mit Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung abzusetzen.

Bei Patienten mit vorangegangener Streptokokkeninfektion und bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten mit Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung behandelt worden sind, ist zu beachten, dass sich neutralisierende Antikörper gebildet haben könnten, die die Wirksamkeit von intravenös applizierter Streptokinase im Rahmen der Thrombolyse, z.B. bei Myokard-Infarkt einschränken können. Die i.v. Gabe von Streptokinase sollte bei diesen Patienten vermieden werden.

Im Hinblick auf die mögliche Sensibilisierung sollte Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung nicht inhaliert werden, um allergische Reaktionen im Bereich der Atemwege auf jeden Fall zu vermeiden.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Häufig (≥1% – <10%): Bei der Instillation in Körperhöhlen können vorübergehende Temperaturerhöhungen auftreten.

Gelegentlich (≥0,1% – <1%) wurde über Brennen und Schmerzen im Wundgebiet nach Anwendung von Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung berichtet. In solchen Fällen sollte die Therapie abgesetzt werden.

#### 4.9 Überdosierung

Bei lokaler Anwendung ist eine Überdosierung nicht zu erwarten. Bei Auftreten von Irritationen ist Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung abzusetzen. Die weiterführende Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: proteolytische Enzyme, Desoxyribonuclease, Kombinationen.

ATC-Code: D03BA54

Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung enthält als Wirkstoff die Enzymkombination Streptokinase/Streptodornase, gewonnen durch Fermentation von apathogenen Kulturen von hämolysierenden Streptokokken der Gruppe C.

Streptokinase ist ein einkettiges Polypeptid und wirkt als Fibrinolyse-Kinase.

Sie geht mit freiem Plasminogen einen Komplex ein, der die Umwandlung von weiterem Plasminogen in Plasmin katalysiert. Der resultierende Fibrinabbau ermöglicht den Abtransport von nekrotischem Zellmaterial und schafft so die Voraussetzung für die Bildung von frischem Granulationsgewebe. Koaguliertes Blut wird verflüssigt und kann somit resorbiert bzw. abtransportiert werden. In der lokalen Anwendung trägt Streptokinase zum Abbau von fibrinösen, nekrotischen Belägen auf Wunden bzw. in Körperhöhlen bei. Das Ferment Streptodornase (Desoxyribonuklease) führt zu einem enzymatischen Abbau eitriger visköser Exsudate. Dabei werden Desoxyribonukleinsäuren depolymerisiert und schließlich zu löslichen Purinen und zu Pyrimidinen abgebaut. Durch den Abbau dieser Polynukleotide werden eitrige Beläge verflüssigt. Beide Wirkstoffe haben einen indirekten anti-inflammatorischen Effekt. Lebende Zellen und Kollagen werden nicht angegriffen. Ebenso wurden keine nachteiligen Einflüsse auf resorbierbares Nahtmaterial festgestellt. Die optimale Wirkung erfolgt bei einem pH-Wert von 6 – 8. Die Wirkungsweise ist abhängig von einer ausreichenden Menge von Plasminogen, das in den Exsudaten und in körpereigenen Flüssigkeiten in unterschiedlicher Menge vorkommt, sowie von der Konzentration des Fibrins am Applikationsort.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der i.v. Applikation von hoch gereinigter Streptokinase kommt es zunächst zu einer Absättigung der im Organismus vorhandenen Streptokinase-Antikörper. Die nicht antikörpergebundene, aktive Streptokinase bildet dann mit Plasminogen den Fibrinolyse-Aktivator-Komplex. Der Fibrinolyse-Aktivator-Komplex verteilt sich sehr schnell in der Leber und danach in der Niere, wodurch es zu einem kontinuierlichen Absinken der Plasmaspiegel kommt.

Metabolisiert wird Streptokinase in der Leber zu Peptiden und Aminosäuren, die Metaboliten werden durch die Niere ausgeschieden.

Die biliäre Ausscheidung ist sehr gering (0,05% der applizierten Dosis).

Zur Kinetik bei der vorgesehenen Art der Anwendung gibt es keine Daten.

Varidase-Trockensubstanz zur lokalen Anwendung besitzt eine gute lokale Haut- und Augenverträglichkeit.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur akuten Toxizität basieren, haben gezeigt, dass das Mehrfache der menschlichen Dosis keine akute Toxizität aufweist. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe führte wiederholte Anwendung nicht zur Anaphylaxie. Untersuchungen zur chronischen Toxizität, Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Mannitol (Ph. Eur.), Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Als zubereitete Lösung ist Varidase im Kühlschrank (2 bis 8° C) eine Woche, bei Zimmertemperatur (25° C) 24 Stunden haltbar.

Im zubereiteten Gel ist Varidase im Kühlschrank (2 – 8° C) 3 Tage, bei Zimmertemperatur (25° C) 24 Stunden haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2 – 8° C lagern. Lichtgeschützt aufbewahren.

Lagerungsbedingungen der zubereiteten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Trockenstechampulle.

(20 ml farblose Klarglasflasche (hydrolytische Klasse I) mit grauen, silikonisierten Bromobutylstopfen).

Packungsgrößen: 1mal 1 Trockenstechampulle.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Hinweis:

Rezepturvorschlag für die Herstellung der Gel-Masse mit pH-Wert 5,9 – 6,1

#### Zusammensetzung:

Wasser gereinigt	57,00 g
Natriumdihydrogenphosphat	0,10 g
Chlorcresol	0,06 g
Natriumhydroxid 0,1 N	
q.s. pH 5,9 – 6,1	0,90 g
Wasser gereinigt	0,86 g
Natrosol 250 HX Pharm	1,08 g
	<u>60,00 g</u>

Die Herstellung der Gel-Masse hat nur durch medizinisches Fachpersonal und unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

#### Durchführung:

- Wasser in einem Becherglas vorlegen,
- Natriumdihydrogenphosphat und Chlorcresol zusetzen und unter Erwärmen lösen,
- der pH-Wert wird mit NaOH eingestellt und das Wasser ergänzt,
- Natrosol einstreuen und einrühren,
- etwa 10 Minuten quellen lassen.

### 7. Inhaber der Zulassung: RIEMSER Arzneimittel, Greifs-wald-Insel Riems, Deutschland.

### 8. Zulassungsnummer: 16.425

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 1979/25. September 2006.

### 10. Stand der Information: Jänner 2008.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.