1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vetren® Gel 60.000 I.E.

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

100 g Gel enthalten 60.000 I.E. Heparin-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen und bei oberflächlicher Venenentzündung, sofern diese nicht durch Kompression behandelt werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vetren Gel 60.000 I.E. 2–3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

Die Dauer der Anwendung ist auf maximal 10 Tage zu begrenzen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Heparin bzw. Gelgrundlage.

Heparin-Natrium-haltige Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Gel-Darreichungsformen sollen aufgrund des Alkoholgehaltes nicht auf Schleimhäute, offene oder entzündete Hautstellen (z. B. Sonnenbrand) aufgetragen werden oder mit den Augen in Berührung kommen, da ein brennendes Gefühl entstehen kann.
Bei topisch angewendetem Heparin ist eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut beschrieben, es muss daher bei Verdacht auf thromboembolische Komplikationen differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gedacht und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenwerte sind daher bei jeder Anwendung von Heparin erforderlich.

Hinweise zu labordiagnostischen Untersuchungen:

Kontrollen der Thrombozytenzahl unter Therapie sollen erfolgen:

- vor Beginn der Heparin-Gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Heparin-Gabe
- anschließend während der Behandlungsdauer regelmäßig alle 3–4 Tage bis zum Ende der Heparintherapie

Während der Behandlung mit Vetren Gel 60.000 I.E. sind Spritzen in den Muskel wegen der Gefahr von komplikationsträchtigen Blutergüssen (Hämatomen) zu vermeiden.

Primäre therapeutische Maßnahme bei der oberflächlichen Venenentzündung der unteren Extremitäten ist die Kompressionsbehandlung.

Der Wirkstoff wird hergestellt aus Schweinedarmmucosa.

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei topischer Anwendung nicht bekannt, können jedoch insbesondere bei längerer Anwendung nicht ausgeschlossen werden, da eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut beschrieben ist. Insbesondere bei Arzneimitteln, die in die Blutgerinnung eingreifen, wie Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol in hohen Dosen), Fibrinolytika, andere Antikoagulanzien (Cumarin-Derivate), nicht-steroidale Antiphlogistika (Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon), Glykoprotein-IIb/IIa-Rezeptorantagonisten, Penicillin in hohen Dosen, Dextrane, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Hämatome können gehäuft auftreten oder verstärkt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Heparin ist nicht plazentagängig und tritt nicht in die Muttermilch über. Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass die topische Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt. Über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Totgeburten bei systemischer Gabe wird berichtet. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung sind sehr selten. Jedoch können in Einzelfällen allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz auftreten, die nach Absetzen des Präparates in der Regel rasch verschwinden. Bei einer Patientin mit der Grunderkrankung Polycythaemia vera entwickelte sich nach topischer Anwendung eines Heparin-Gels ein makulopapulöses, hämorrhagisch imbibiertes Exanthem, das histologisch eine leukozytoklastische Vasculitis zeigte.

Blut und blutbildendes System

Nicht bekannt: Die Häufigkeit von Heparin-induzierten, antikörpervermittelten Thrombozytopenien Typ II (Thrombozytenzahl < 100 000/µl oder einem schnellen Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes), mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien, ist bei topischer Heparinanwendung nicht untersucht. Da aber eine Penetration durch die gesunde Haut beschrieben wurde, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Erhöhte Aufmerksamkeit ist daher angezeigt (s. auch 4.4).

Bei Patienten ohne vorbestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin beginnt der Abfall der Zahl der Blutplättchen in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung
Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Überdosierung bekannt.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung: Entfällt

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Heparine oder Heparinoide zur topischen Anwendung.

ATC-Code: C05BA03

Heparin bildet aufgrund seiner stark anionischen Ladung mit kationischen Eiweißkörpern einen Komplex. Dies gilt insbesondere für Antithrombin III (AT III), ein α_2-Globulin, dessen Inhibitor-Reaktionsgeschwindigkeit dadurch um ein Vielfaches erhöht wird. Somit besitzt Heparin eine Katalysatorfunktion, indem es entsprechend der Affinität von AT III zu den einzelnen Enzymen in der Gerinnungskaskade die Serinproteasen hemmt. Damit werden nicht nur Thrombin (II a), sondern auch die aktivierten Faktoren XII a, IX a, X und Kallikrein inaktiviert. Diese Inaktivierung ist dosisabhängig.

Weiterhin besitzt Heparin eine lipolysefördernde Wirkung, indem es den Clearing-Faktor aktiviert und die Freisetzung der Lipoproteinlipase aus Endothelzellen katalysiert, wodurch großmolekulare Chylomikronen im Plasma solubilisiert werden.

Heparin ist an allergischen und anaphylaktischen Reaktionen beteiligt. In den Mastzellen besteht zwischen Histamin, Heparin und einem Cofaktor eine salzartige Bindung, aus der Heparin bei Degranulation der Mastzellen durch Histaminliberatoren freigesetzt wird. Weiterhin hemmt bzw. aktiviert Heparin als Makroanion eine Reihe von Fermentsystemen, z. B. die Hyaluronidase, Histaminase und Ribonukleasen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Parenteral verabreichtes Heparin wird rasch im Gefäßendothel und RES gespeichert bzw. aus dem Blut mit einer Halbwertszeit

von 90 – 120 Minuten eliminiert. Die anfänglich schnelle Elimination von Heparin beruht vermutlich auf der raschen Bindung an Gefäßendothelzellen und Aufnahme in das RES. Parallel zum Verlauf der Plasmaspiegel erfolgt auch die Ausscheidung. Heparin wird zum Teil unverändert bzw. als niedermolekulare Spaltprodukte durch Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Das im Urin ausgeschiedene Uroheparin ist keine einheitliche Substanz, sondern besteht aus einem Gemisch von aktivem unverändertem Heparin und niedermolekularen Spaltprodukten mit einer u. U. noch geringen gerinnungsphysiologischen Aktivität.

Heparin passiert nicht die Plazentaschranke.

Oral verabreichtes Heparin wird kaum resorbiert.

Eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut erfolgt dosisabhängig und ist für Dosierungen ab 300 I.E./g beschrieben. Nach Anwendung auf der Haut werden keine systemisch-therapeutisch wirksamen Konzentrationen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Heparin ist außerordentlich gering und hängt wesentlich vom Reinheitsgrad ab.

a) Akute Toxizität
Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vorschriftsmäßiger Applikation) ergeben (s. a. Ziffer 4.9).
Starke toxische Effekte traten nach i.m. Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

b) Chronische Toxizität
In subchronischen und chronischen Untersuchungen nach i.v. und s.c. Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten in Abhängigkeit von der Dosis innere Blutungen und Hämatome auf.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential
Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.
Aus In-vitro und In-vivo-Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben.

d) Reproduktionstoxizität
Heparin passiert die Plazenta nicht. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.); Latschenkiefernöl; Carbomer 940; Propan-2-ol; Natriumhydroxid; gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vetren Gel 60.000 I.E. ist bei sachgemäßer Lagerung 3 Jahre haltbar.
Vetren Gel 60.000 I.E. ist nach Anbruch innerhalb von 6 Monaten aufzubrauchen.
Nach Ablauf des Verfallsdatums soll Vetren Gel 60.000 I.E. nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Entfällt

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gel
Packungen mit 50 g N 1
Packungen mit 75 g N 1
Packungen mit 100 g N 2

7. Inhaber der Zulassung

Madaus GmbH
51101 Köln

Pharmazeutischer Unternehmer:
Rottapharm|Madaus GmbH
51101 Köln
Tel.: 0221/8998-0
Fax: 0221/8998-711
Email: info@rottapharm-madaus.de

8. Zulassungsnummer

6964011.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

16. 05. 1997/22. 12. 2008

10. Stand der Information

10/2010

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin