

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thrombocid® Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Natriumpentosanpolysulfat

100 g Gel enthalten 1,5 g Natriumpentosanpolysulfat, entsprechend ca. 3 mg Natriumpentosanpolysulfat pro cm Gelstrang.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Farbloses, klares Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung der Thrombophlebitis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Mehrmals täglich Thrombocid Gel dünn auf das erkrankte Gebiet und dessen Umgebung auftragen.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre

Es gibt keine ausreichende Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut. Thrombocid Gel dünn auf das erkrankte Gebiet und dessen Umgebung auftragen. Einreiben ist nicht erforderlich.

Die Anwendung kann längere Zeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Thrombocid Gel darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- auf offenen Wunden oder Schleimhäuten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombocid Gel darf nicht auf offene Wunden, auf Schleimhäute oder auf die Augenbindehaut appliziert werden.

Besondere Vorsicht ist im hohen Alter, insbesondere bei der Einnahme anderer Arzneimittel wie z.B. Antikoagulanzen, empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt. Wechselwirkungsstudien mit Thrombocid Gel wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen über eine Anwendung von Thrombocid Gel in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Natriumpentosanpolysulfat passiert nicht die Plazentaschranke. Tierstudien ergaben keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder fetotoxische Effekte (siehe auch 5.3).

Dennoch soll Thrombocid Gel in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Natriumpentosanpolysulfat in die Muttermilch übergeht. Thrombocid Gel soll deshalb in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Thrombocid Gel hat keinen Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Bläschen im Anwendungsbereich, Hautreaktionen wie Wärmegefühl, Jucken, Rötung, Schwellung im Anwendungsbereich

Andere mögliche Nebenwirkungen

In Einzelfällen sind Überempfindlichkeitsreaktionen denkbar, sowie Trockenheit des behandelten Hautbereichs.

Wie bei hoch- und niedermolekularen Heparinen können nach intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Applikation des Wirkstoffes Natriumpentosanpolysulfat dosisunabhängig sogenannte „Heparin-assoziierte Thrombozytopenien (HAT)“ auftreten. Nach topischer Anwendung von Thrombocid Gel wurde solch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung jedoch bisher nie beobachtet.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Traisengasse 5
1200 WIEN, ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer überdosierungsbedingten Intoxikation:

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist eine Intoxikation mit Thrombocid Gel auszuschließen und bisher auch nicht bekannt geworden.

Bei einer irrtümlichen Einnahme von Thrombocid Gel ist nicht mit einer potentiellen Gesundheitsgefährdung zu rechnen, da der Wirkstoff Natriumpentosanpolysulfat nur zu einem geringen Prozentsatz über die Darmschleimhaut resorbiert wird und darüber hinaus eine gute Verträglichkeit auch bei Einnahme aufweist.

Therapeutische Gegenmaßnahmen:

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen ist das Präparat abzusetzen. Die systemische Wirkung von Natriumpentosanpolysulfat lässt sich mit Protaminsulfat neutralisieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasoprotektoren, Heparine/Heparinoide für topische Anwendung, Natriumpentosanpolysulfat
ATC-Code: C05BA04

Systemisch wirkt Natriumpentosanpolysulfat auf die Hämostase über drei Mechanismen:

Erstens hemmt es die Aggregation der Thrombozyten, wenn sie durch Kollagen oder ADP ausgelöst wird, unter Beteiligung von Thrombin.

Zweitens wirkt Natriumpentosanpolysulfat auf die Blutgerinnung vornehmlich über eine AT-III-unabhängige Hemmung des Gerinnungsfaktor Xa. Natriumpentosanpolysulfat hat eine Wechselwirkung mit dem Faktor VIIa und hemmt die Aktivierung des Gerinnungsfaktor V. Im Gegensatz zu Heparin hat es einen geringen Einfluss auf die Wirkung von Thrombin.

Drittens wirkt Natriumpentosanpolysulfat auf die Fibrinolyse, über verschiedene Angriffspunkte: es setzt t-PA aus den Endothelien frei, aktiviert den Faktor XII und modifiziert die Fibrinbildung, was zu einer Thrombusauflösung beiträgt.

Darüber hinaus hat Natriumpentosanpolysulfat einen systemischen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel, indem es Lipoprotein-Lipase aus den Endothelzellen und der Leber freisetzt. Im Blut sinken die Werte für Gesamtcholesterol, Gesamtlipide und Triglyzeride.

Die Wirkungsweise des Heparinoid Natriumpentosanpolysulfat ist grundsätzlich mit der von anderen Heparinoiden und Heparinen zu vergleichen.

Lokal fördert der Wirkstoff Natriumpentosanpolysulfat die Durchblutung in den Kapillaren des erkrankten Gewebes durch seine fibrinolytischen und antikoagulativen Effekte. Er wirkt antiphlogistisch und vermindert als Hyaluronidase-Hemmer die im entzündeten Gebiet erhöhte Gefäßpermeabilität und damit die Schwellung. Die ätherischen Öle haben zusätzliche krampflösende und lokal schmerzlindernde Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei subkutaner Applikation der Injektionslösung wird der Wirkstoff Natriumpentosanpolysulfat rasch und weitgehend vollständig resorbiert, unterliegt aber bei einer Dosierung von 75 mg einer relativ starken First-pass-Metabolisierung.

Bei oraler Applikation wird Natriumpentosanpolysulfat zwar rasch, aber nur in geringem Umfang resorbiert und unterliegt einer starken First-pass-Metabolisierung. Bei Dosierungen von 2 – 10 mg/kg 3H-Natriumpentosanpolysulfat wurden Resorptionsquoten von 3,3 – 3,5 % der Dosis ermittelt, die sich bei Mehrfachapplikation innerhalb einer Woche auf etwa 11 % erhöhten.

Verteilung

Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Applikation von 3H-Natriumpentosanpolysulfat belegen die Aufnahme von intaktem Natriumpentosanpolysulfat in den Epithelzellen des Urogenitaltrakts sowie eine Anreicherung auf den Endothelien des Blutgefäßsystems. Die höchsten

Radioaktivitätskonzentrationen wurden in der Leber und in der Milz, deutlich niedrigere in den Nieren sowie in Lunge, Haut und Knochenmark beobachtet. Histologische Untersuchungen bestätigten, dass Pentosanpolysulfat wie Heparin bevorzugt in den Zellen des reticulo-histiozytären Systems aufgenommen wird. Gamma-szintigraphische Messungen nach Applikation von ¹²⁵I-Natriumpentosanpolysulfat bestätigten beim Menschen die Speicherung in Leber und Milz. Die Affinität zu den Erythrozyten ist relativ gering, die Plazenta-Schranke wird nicht überwunden.

Metabolismus

Die Metabolisierung von Natriumpentosanpolysulfat erfolgt – hauptsächlich in der Leber und der Milz, zum Teil auch in der Niere – zunächst parallel durch Desulfatierung zu Pentosan sowie (in der Niere) durch Depolymerisation unter Bildung von Pentosanpolysulfat-Natrium-Fractionen mit niedrigerem Molekulargewicht, die ihrerseits wieder desulfatiert werden. Desulfatierung und Depolymerisation sind durch Dosiserhöhung sättigbare Prozesse.

Elimination

Die initial sehr rasch verlaufende Elimination von Natriumpentosanpolysulfat aus dem Plasma ist auf dessen hohe Affinität zu den Pentosanpolysulfat-Natrium-speichernden Geweben zurückzuführen. Die Halbwertszeit der Verteilung erhöht sich im Dosisbereich 1 – 100 mg i.v. mit fortschreitender Sättigung der Natriumpentosanpolysulfat speichernden Strukturen von 7 auf 55 min. Die terminale Pentosanpolysulfat-Natrium-Halbwertszeit beträgt 24 h und ist im therapeutisch relevanten Bereich nicht dosisabhängig.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von Natriumpentosanpolysulfat und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren; die biliäre Exkretion ist von untergeordneter Bedeutung: Nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 75 mg 3H-Natriumpentosanpolysulfat betrug die kumulative renale Exkretion 27 ± 3 % der Dosis, die kumulative fäkale Exkretion aber nur 4 ± 5 %.

Substanzklassen-spezifische Phänomene

Die Pharmakokinetik von Natriumpentosanpolysulfat entspricht – auch in quantitativer Hinsicht – der von Heparin und anderen mit Natriumpentosanpolysulfat in ihrer chemischen Struktur vergleichbaren Arzneimitteln. Bei der Speicherung von Natriumpentosanpolysulfat in den Gefäßepithelzellen und im RHS handelt es sich also nicht um eine für Natriumpentosanpolysulfat charakteristische Besonderheit, sondern um ein Substanzklassen-spezifisches Phänomen, das bei Heparin und niedermolekularen Heparinen eine ebenso große Rolle spielt wie beim Pentosanpolysulfat-Natrium.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeitsquote von Pentosanpolysulfat-Natrium, die infolge ausgeprägter First-pass-Metabolisierung deutlich unter der Resorptionsquote liegt, beträgt bei subkutaner Applikation von 75 mg Natriumpentosanpolysulfat etwa 35 %. Bei oraler Mehrfachapplikation in einer Dosierung von 700 mg Natriumpentosanpolysulfat pro Tag liegt die Bioverfügbarkeitsquote infolge niedriger Resorptionsquote und ausgeprägter First-pass-Metabolisierung zunächst nur in der Größenordnung

von 0,4 %, steigt aber innerhalb von zwei Wochen auf etwa 3 %. Die Bioverfügbarkeitsquote bei dermalen Applikation liegt in der gleichen Größenordnung wie bei oraler Verabreichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Natriumpentosanpolysulfat ist außerordentlich gering. Spezifische toxische Effekte wurden nicht beobachtet.

b) Chronische Toxizität

In subchronischen und chronischen Untersuchungen wurde Natriumpentosanpolysulfat bei oraler, intraperitonealer, intramuskulärer und subkutaner Applikation an verschiedenen Tierarten (einschl. Primaten) geprüft. Dabei ergaben sich in Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereiches Organengewichtserhöhungen in Leber und Niere; wie bei Heparin fanden sich Hinweise auf Aufnahme von Natriumpentosanpolysulfat in Zellen des RNS. In höheren Dosisbereichen traten gelegentlich innere Blutungen auf, bedingt durch die antikoagulativen Wirkeigenschaften der Substanz. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine spezifische Organtoxizität.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In vitro und in vivo Untersuchungen zeigen, dass Natriumpentosanpolysulfat frei ist von genotoxischen oder chromosomenschädigenden Eigenschaften. Untersuchungen zum kanzerogenen Potential nach täglicher Substanzgabe über 2 Jahre waren an Ratten ohne Befund. Bei Mäusen kam es nach Langzeitgabe der 117-fachen humantherapeutischen Dosis zur Zunahme einzelner Tumorarten, ohne dass diese experimentellen Befunde auf den Menschen übertragbar sind.

d) Reproduktionstoxikologie

Natriumpentosanpolysulfat besitzt kein fruchtschädigendes Potential; auch bei Dosierungen im maternal-toxischen Bereich ergaben sich keine tierexperimentellen Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Natriumpentosanpolysulfat passiert nicht die Plazentaschranke.

e) Lokale Verträglichkeit

Untersuchungen mit dermalen Applikation von Natriumpentosanpolysulfat ergaben keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Gereinigtes Wasser
- 2-Propanol
- Trolamin
- Carbomer
- Rosmarinöl
- Latschenkiefernöl
- Melissenöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt in der ungeöffneten Tube 5 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch der Tube: Das Gel bleibt nach Anbruch der Tube 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Tube mit Schraubverschluss aus Polypropylen (40 g-Tube) bzw. Polyethylen (100 g-Tube).

Inhalt: 40 g und 100 g. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH
Leystraße 129
1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30746

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig