

## FACHINFORMATION

### (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thrombocid Salbe

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Natriumpentosanpolysulfat

100 g Salbe enthalten 100 mg Natriumpentosanpolysulfat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

7 g Cetylstearylalkohol/Cetylalkohol

6 g Emulgade F mit Poly(oxyethylen)-40-rizinusöl

0,2 g Nipasteril 30 K (Ethyl-, Propyl-, Benzyl-, Butyl-, Isobutyl-4-Hydroxybenzoat)

0,75 g Propylenglycol

0,2 g Sorbinsäure

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Leicht hellblaue, fast geruchlose Salbe.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung der Thrombophlebitis.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### Dosierung:

Mehrmals täglich, je nach Ausdehnung der Erkrankung, einen 2 – 5 cm langen Salbenstrang auf die Haut auftragen.

###### *Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre*

Es gibt keine ausreichende Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen.

###### Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut. Die Salbe messerrückendick auf die Haut des erkrankten Gebietes auftragen und leicht einreiben. Meist kann auf einen Verband verzichtet werden.

Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 7 Tage, kann aber im individuellen Bedarfsfall um bis zu 1 Woche verlängert werden.

##### 4.3 Gegenanzeigen

Thrombocid Salbe 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**

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

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

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

Cetylstearylalkohol/Cetylalkohol sowie Sorbinsäure (E 200) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Auch Poly(oxyethylen)-40-Rizinusöl sowie Propylenglycol können Hautreizungen hervorrufen.

Ethyl- (E214), Propyl- (E216), Benzyl-, Butyl- und Isobutyl-4-Hydroxybenzoat können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Natriumpentosanpolysulfat passiert nicht die Plazentaschranke. Tierstudien ergaben keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder fetotoxische Effekte (siehe auch Abschnitt 5.3). Dennoch soll Thrombocid Salbe in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

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

Keine bekannt.

#### **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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Dermatitis  
Ekzem,  
Urtikaria,  
Allergische Vaskulitis.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten:   Hautreaktionen an der Behandlungsstelle  
                  Schmerzen an der Behandlungsstelle

Bei Verabreichung von Thrombocid Salbe sind bislang nur sehr selten Hautentzündungen oder andere lokale Hautreaktionen im Anwendungsbereich aufgetreten. Nur in wenigen Einzelfällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die regelmäßig auf die Hilfsstoffe zurückzuführen waren. In solch einem Fall soll das Medikament nicht mehr angewendet werden.

Benzyl-4-Hydroxybenzoat, Butyl-4-Hydroxybenzoat, Ethyl-4-Hydroxybenzoat (E214), Isobutyl-4-Hydroxybenzoat und Propyl-4-Hydroxybenzoat (E216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Wie bei hoch- und niedermolekularen Heparinen können nach intravenöser, subkutaner oder intramuskulärer Applikation des Wirkstoffes Natriumpentosanpolysulfat dosisunabhängig sogenannte "Heparininduzierte Thrombozytopenien (HIT)" auftreten. In ursächlichem Zusammenhang mit einer bestimmungsgemäßen Anwendung von Thrombocid Salbe wurde diese unerwünschte Arzneimittelwirkung bislang nicht berichtet.

### 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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

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 Salbe auszuschließen und bisher auch nicht bekannt geworden.

Bei einer irrtümlichen oralen Einnahme von Thrombocid Salbe ist nicht mit einer potentiellen Gesundheitsgefährdung zu rechnen, da der Wirkstoff Pentosanpolysulfat nur zu einem geringen Prozentsatz über die Darmschleimhaut resorbiert wird und darüber hinaus eine gute Verträglichkeit auch bei oraler 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**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasoprotektoren, Heparine/Heparinoide für topische Anwendung, Natriumpentosanpolysulfat

ATC-Code: C05BA04

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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 VIIIa 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 als Hyaluronidase-Inhibitor der Gefäßpermeabilität entgegen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

Bei oraler Applikation wird Pentosanpolysulfat-Natrium zwar rasch, aber nur in geringem Umfang resorbiert und unterliegt einer starken First-pass-Metabolisierung. Bei Dosierungen von 2 – 10 mg/kg 3H-Pentosanpolysulfat-Natrium 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-Pentosanpolysulfat-Natrium belegen die Aufnahme von intaktem Pentosanpolysulfat-Natrium 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 <sup>125</sup>I-Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium und seinen Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Nieren; die biliäre Exkretion ist von untergeordneter Bedeutung: Nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 75 mg 3H-Pentosanpolysulfat-Natrium betrug die kumulative renale Exkretion  $27 \pm 3 \%$  der Dosis, die kumulative fäkale Exkretion aber nur  $4 \pm 5 \%$ .

#### Substanzklassen-spezifische Phänomene

Die Pharmakokinetik von Pentosanpolysulfat-Natrium entspricht – auch in quantitativer Hinsicht – der von Heparin und anderen mit Pentosanpolysulfat-Natrium in ihrer chemischen Struktur vergleichbaren Arzneimitteln. Bei der Speicherung von Pentosanpolysulfat-Natrium in den Gefäßepithelzellen und im RHS handelt es sich also nicht um eine für Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium etwa 35 %. Bei oraler Mehrfachapplikation in einer Dosierung von 700 mg Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Tierspezies (einschl. Primaten) geprüft. Dabei ergaben sich in Dosierungen oberhalb des therapeutischen Bereiches Organgewichtserhöhungen in Leber und Niere; wie bei Heparin fanden sich Hinweise auf Aufnahme von Natriumpentosanpolysulfat in Zellen des RHS. 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 gentoxischen 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

Decyloleat

Cetylstearylalkohol (TypA) (Natriumcetylstearylsulfat, Stearyl- und Cetylalkohol)

Emulgade F (Natriumcetylstearylsulfat, Poly(oxyethylen)-40-rizinusöl, Stearyl- und Cetylalkohol)

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend)

Propylenglycol

Nipasteril 30 K (Ethyl-(E214), Propyl- (E216), Benzyl-, Butyl- und Isobutyl-4-Hydroxybenzoat)

Sorbinsäure (E200)

Thymol

Guajazulen

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt in der ungeöffneten Tube mindestens 4 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch der Tube:

Die Salbe bleibt nach Anbruch der Tube 6 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **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.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH

Leystraße 129

1200 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-31163

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2014

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig