

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Thrombocid® Gel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Pentosanpolysulfat-Natrium

100 g Thrombocid Gel enthält 1,5 g Pentosanpolysulfat-Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Farbloses, klares Gel zur Anwendung auf der Haut.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung von Venenentzündungen (Thrombophlebitis).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Mehrmals täglich Thrombocid dünn auf das erkrankte Gebiet und dessen Umgebung auftragen. Einreiben ist nicht erforderlich.

Die Anwendung kann längere Zeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Pentosanpolysulfat-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder

Bei Kindern unter 16 Jahren liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen für eine allgemeine Empfehlung vor.

Ältere Menschen

In hohem Alter, insbesondere wenn sie andere Medikamente nehmen, die z.B. die Blutgerinnung beeinflussen können, ist Vorsicht angeraten.

Thrombocid soll nicht auf offenen Wunden angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bislang sind keine Wechselwirkungen bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Es ist nicht bekannt, ob Pentosanpolysulfat-Natrium in die Muttermilch übergeht. Thrombocid soll deshalb in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 ($\geq 1/10$)

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 Pentosanpolysulfat-Natrium dosisunabhängig sogenannte „Heparin-assoziierte Thrombozytopenien (HAT)“ auftreten. Nach topischer Anwendung von Thrombocid Gel wurde solch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung jedoch bisher nie beobachtet. Wir bitten dennoch um besondere Aufmerksamkeit.

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:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, www.bfarm.de

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Symptome einer überdosierungsbedingten Intoxikation:

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung beobachtet.

Therapeutische Gegenmaßnahmen:

Pentosanpolysulfat-Natrium lässt sich mit Protaminsulfat neutralisieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Venen-therapeutikum

ATC-Code: C05BA04

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Systemisch wirkt Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium auf die Blutgerinnung vornehmlich über eine AT-III-unabhängige Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Pentosanpolysulfat-Natrium hat eine Wechselwirkung mit dem Faktor VIIIa und hemmt die Aktivierung des Gerinnungsfaktors V. Im Gegensatz zu Heparin hat es einen geringen Einfluss auf die Wirkung von Thrombin.

Drittens wirkt Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium 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 Pentosanpolysulfat-Natrium ist grundsätzlich mit der von anderen Heparinoiden und Heparinen zu vergleichen.

Lokal fördert der Wirkstoff Pentosanpolysulfat-Natrium 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 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-Natrium wie Heparin bevorzugt in die Zellen des reticulo-histiozytären Systems aufgenommen wird. Gamma-szintigraphische Messungen nach Applikation von ¹²⁵I-Pentosanpolysulfat-Natrium bestätigten beim Menschen die Speicherung in Leber und Milz. Die Affinität zu den Erythrozyten ist relativ gering, die Plazentaschranke 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 Halbwertszeit von Pentosanpolysulfat-Natrium 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 zu-

nächst 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

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Affen nach oraler, intraperitonealer, intramuskulärer und subkutaner Applikation rief Pentosanpolysulfat-Natrium in hohen Dosierungen fettige Leberzelldegenerationen hervor und an der Niere von Ratten kam es zusätzlich zu Vakuolisierungen der Tubulusepithelien.

Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen hatte Pentosanpolysulfat-Natrium keine embryo- oder fetotoxischen Effekte.

In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Mutagenität von Pentosanpolysulfat-Natrium ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential. Langzeit-Untersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben bei Mäusen ein vermehrtes Auftreten von Hämangiosarkomen, hepatozellulären Tumoren und malignen Lymphomen denen derzeit aufgrund des fehlenden mutagenen Potentials keine klinische Relevanz zugesprochen wird.

Untersuchungen mit dermalen Applikation von Pentosanpolysulfat-Natrium 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

Keine bekannt.

Dennoch sollte vorsorglich das Präparat nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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

Haltbarkeit nach Anbruch der Tube:

Thrombocid 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

Thrombocid Gel in Aluminiumtuben
OP mit 40 g Gel
OP mit 100 g Gel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstraße 1
81479 München
☒ Postfach 710269
81452 München
Telefon: 089/7 49 87-0
Telefax: 089/7 49 87-142
contact@bene-arzneimittel.de

8. Zulassungsnummer

6011914.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

12.09.2008

10. Stand der Information

Februar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt