

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Thrombocutan® 30.000 I.E. Gel N
 Thrombocutan® 30.000 I.E. Salbe N

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Gel/Salbe enthalten:
 0,2 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 30.000 I.E.

Thrombocutan 30.000 I.E. Salbe N:
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Cetylstearylalkohol, Propylenglycol, Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Thrombocutan 30.000 I.E. Gel N:
 klares, farbloses, homogenes Gel

Thrombocutan 30.000 I.E. Salbe N:
 weiße bis hellgelbe, homogene Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen (Prellungen, Blutergüsse).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Thrombocutan wird 2- bis 3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet aufgetragen.

Die Anwendungsdauer beträgt in der Regel bei akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen bis zu 10 Tage.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- aktuelle oder aus der Anamnese bekannte allergisch bedingte Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin.

Für Thrombocutan 30.000 I.E. Salbe N zusätzlich:

- Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss.

Thrombocutan soll nicht auf Schleimhäute, offene Wunden und/oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Während der Behandlung mit Thrombocutan 30.000 I.E. Gel/Salbe N sind Spritzen in den Muskel wegen der Gefahr von komplikationsträchtigen Blutergüssen (Hämatomen) zu vermeiden.

Thrombocutan 30.000 I.E. Gel N

Das Gel ist alkoholhaltig und darf daher nicht auf Schleimhäute, offene Wunden und/oder nässende Ekzeme sowie entzündete Hautstellen (z.B. Sonnenbrand) aufgebracht werden oder mit den Augen in Berührung kommen, da ein brennendes Gefühl entstehen kann.

Thrombocutan 30.000 I.E. Salbe N

Cetylstearylalkohol, Sorbinsäure und Kaliumsorbat können örtlich begrenzte Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Propylenglycol 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 Antikoagulantien (Cumarin-Derivate), nicht-steroidale Antiphlogistika (Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon), Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Penicillin in hohen Dosen, Dextrane, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Hämatome können gehäuft auftreten oder verstärkt werden.

4.6 Fertilität, 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.

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

Thrombocutan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Die Häufigkeit von Heparin-induzierter, antikörpervermittelter Thrombozytopenie 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 (siehe auch Abschnitt 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung sind selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000). Jedoch können sehr selten (< 1/10.000) allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz auftreten, die nach Absetzen des Präparates in der Regel rasch verschwinden.

In einem Einzelfall entwickelte sich bei einer als Grunderkrankung vorliegenden Polycythaemia vera nach topischer Anwendung eines Heparin-Gels ein makulopapulöses, hämorrhagisch imbibiertes Exanthem, das histologisch eine leukozytoklastische Vasculitis zeigte.

Thrombocutan 30.000 I.E. Salbe N zusätzlich

Beim Auftragen auf Schleimhäute ist aufgrund des Gehaltes an Propylenglycol lokale Reizung möglich. Bei Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol können allergische Reaktionen an der Haut auftreten. Sojalecithin kann sehr selten (< 1/10.000) allergische Reaktionen hervorrufen.

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

4.9 Überdosierung

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist keine Überdosierung bekannt.

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 a 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 z. T. 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 unveränderten Heparin und niedermolekularen Spaltprodukten mit einer u. U. noch geringen gerinnungsphysiologischen Aktivität.

Heparin passiert weder die Plazentaschranke, noch geht es in die Muttermilch über.

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 belegt.

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. Starke toxische Effekte traten nach i.m. Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

b) Chronische Toxizität

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische 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

Thrombocutan 30.000 I. E. Gel N

2-Propanol (Ph. Eur.)
 Sorbitol-Lösung 70 % (nicht-kristallisierend) (Ph. Eur.)
 Trolamin
 Carbomer 980
 Polysorbat 80
 Macrogol-6-glycerolcaprylocaprat (Ph. Eur.)
 Latschenkiefernöl
 Kiefernadelöl
 Levomenthol
 Natriumedetat (Ph. Eur.)
 Gereinigtes Wasser

Thrombocutan 30.000 I. E. Salbe N

Gereinigtes Wasser
 Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)
 Mittelkettige Triglyceride
 Oleyloleat
 Propylenglycol
 Levomenthol
 Sorbinsäure
 Kaliumsorbat
 Citronensäure-Monohydrat
 Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.)
all-rac-α-Tocopherol
 Sojalecithin
 Natriumedetat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses

Thrombocutan 30.000 I. E. Gel N:

3 Monate

Thrombocutan 30.000 I. E. Salbe N:

6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben mit 100 g Gel/Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGNUMMERN

Thrombocutan 30.000 I. E. Gel N:

6081955.00.01

Thrombocutan 30.000 I. E. Salbe N:

6081955.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. August 1997/02. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

04.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt