

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E.

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.

Wirkstoff: Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. / Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.

100 g enthalten 30 000 I.E. Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein)

Sonstige Bestandteile:

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. enthält Levomenthol.

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E. enthält Levomenthol und Sorbinsäure (Ph.Eur.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Gel

Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. / Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.:

Zur unterstützenden Behandlung bei:

- akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Gel bzw. die Salbe 2 – 3 mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Hepathrombin®-Gel 30 000 / Hepathrombin®-Salbe 30 000 dürfen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Heparin-Natrium, Levomenthol oder einen der sonstigen Bestandteile.

- bei aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin.
- wegen des Gehaltes an Levomenthol nicht bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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.

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 Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. / Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E. sind Spritzen in den Muskel wegen der Gefahr von komplikationsträchtigen Blutergüssen (Hämatomen) zu vermeiden.

Die Gel-Darreichungsform soll 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.

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. / Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E. sollen nicht auf offene Wunden und/oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.:

Sorbinsäure (Ph.Eur.) kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) 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 Antikoagulanzen (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
oder verstärkt werden.

gehäuft

auftreten

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Heparin ist nicht plazentagängig. Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass die topische Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt.

Stillzeit:

Heparin tritt nicht in die Muttermilch über.

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

Nicht zutreffend.

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)

Hautsystem

Sehr selten: Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung. Jedoch können in Einzelfällen allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz auftreten, die nach Absetzen des Arzneimittels in der Regel rasch verschwinden.

Bei einer Patientin mit der Grunderkrankung Polycythaemia vera entwickelte sich nach topischer Anwendung einer Heparin-Salbe ein makulopapulöses, hämorrhagisch imbibiertes Exanthem, das histologisch eine leukozytoklastische Vaskulitis zeigte.

Blut und blutbildendes System

Nicht bekannt: Die Häufigkeit des Auftretens von Heparin-induzierter antikörpervermittelter Thrombozytopenie Typ II (Thrombozytenzahl $< 100\ 000/\mu\text{l}$ 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 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 ge-

gen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden. Levomenthol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren einen Laryngospasmus 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

a) Symptome einer Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Entfällt

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Heparine und Heparinoide
ATC-Code: B01AB

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 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 ist für Dosierungen ab 300 I.E./g dosisabhängig beschrieben.

Es ist davon auszugehen, dass Heparin in nicht näher bekannter Menge systemisch verfügbar ist und insofern auch Risiken, wie etwa einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie bei topischer Anwendung bestehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

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

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.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E.

Allantoin, Carbomer 980 NF, Citronenöl, Dexpanthenol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Kiefernadelöl, Levomenthol, Natriumedetat (Ph.Eur.), Poly(oxyethylen)-6-glycerol-mono/dialkanoat (C₈-C₁₀), Polysorbat 80, Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Trometamol, gereinigtes Wasser

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.

Konservierungsstoff: 0,22 g Sorbinsäure (Ph.Eur.)
Hilfsstoffe: Allantoin, Carbomer 980, Dexpanthenol, Natriumedetat (Ph.Eur.), Glycerol-monostearat, (Hexadecyl/octadecyl)-[(RS)2-ethylhexanoat]-Isopropyltetradecanoat (7:2:1), Levomenthol, dünnflüssiges Paraffin, Tris[dodecyl-poly(oxyethylen)4]phosphat, Trometamol, weißes Vaseline, mikrokristallines Wachs, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E.: 3 Jahre

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E.: 2 Monate

Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.: 2 Monate

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Hepathrombin®-Gel 30 000 I.E. und Hepathrombin®-Salbe 30 000 I.E.

Originalpackungen mit 100 g Gel bzw. Salbe (N2)

Originalpackungen mit 150 g Gel bzw. Salbe (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hepathrombin [®] -Gel 30 000 I.E.	6412783.00.01
Hepathrombin [®] -Salbe 30 000 I.E.	6412783.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Hepathrombin [®] -Gel 30 000 I.E.	06.11.1997 / 01.12.2009
Hepathrombin [®] -Salbe 30 000 I.E.	06.11.1997 / 01.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig