

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Thrombareduct® Sandoz® 30000 I.E./100 g Gel
 Thrombareduct® Sandoz® 30000 I.E./100 g Salbe
 Thrombareduct® Sandoz® 60000 I.E./100 g Gel
 Thrombareduct® Sandoz® 60000 I.E./100 g Salbe
 Thrombareduct® Sandoz® 100000 I.E./100 g Gel
 Thrombareduct® Sandoz® 100000 I.E./100 g Salbe
 Thrombareduct® Sandoz® 180000 I.E./100 g Gel
 Thrombareduct® Sandoz® 180000 I.E./100 g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Thrombareduct Sandoz 30000 I.E./100 g
 100 g Salbe/Gel enthalten 0,2 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 30.000 I.E. (WHO-Standard).

Thrombareduct Sandoz 60000 I.E./100 g
 100 g Salbe/Gel enthalten 0,4 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 60.000 I.E. (WHO-Standard).

Thrombareduct Sandoz 100000 I.E./100 g
 100 g Salbe/Gel enthalten 0,7 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 100.000 I.E. (WHO-Standard).

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g
 100 g Salbe/Gel enthalten 1,3 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 180.000 I.E. (WHO-Standard).

Thrombareduct Sandoz Salbe
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol, Kaliumsorbat, Propylenglycol, Sorbinsäure

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Thrombareduct Sandoz Gel
 Klares, homogenes Gel

Thrombareduct Sandoz Salbe
 Weiße, homogene Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei:

- akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen, wie z. B. Prellungen, Blutergüssen

Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz 60000/- 100000/- 180000 I.E./100 g

- oberflächlichen Venenentzündungen, sofern diese nicht durch Kompression behandelt werden können

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Salbe und Gel 2- bis 3-mal täglich auf die Haut über den erkrankten Bezirken auftragen.

Bei Venenentzündung Gel und Salbe nicht einmassieren. Gel reichlich auftragen und leicht einstreichen. Salbe messerrückendick auftragen und Salbenverband anlegen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Heparin-Natrium-haltige Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin
- Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g*
- Hämophilie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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 Thrombareduct Sandoz sind Spritzen in den Muskel wegen der Gefahr von komplikationsträchtigen Blutergüssen (Hämatomen) zu vermeiden.

Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz Salbe
 Thrombareduct Sandoz Salbe soll nicht auf Schleimhäute, offene Wunden und/oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

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

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz Gel
 Die Gel-Darreichungsformen sollen aufgrund des Alkoholgehaltes nicht auf Schleimhäute, offene oder entzündete Hautstellen (z. B. Sonnenbrand) aufgetragen werden oder mit den Augen in Be-

rührung kommen, da ein brennendes Gefühl entstehen kann.

Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g
 Hämatome können verstärkt werden.

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 und 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. Über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Totgeburten bei systemischer Gabe wird berichtet. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen.

Bei sehr hohen lokalen Dosen von mehr als 160.000 I.E. kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, absolut kontraindiziert.

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

Thrombareduct Sandoz hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Ein Auftreten von Heparin-induzierter, antikörpervermittelter Thrombozytopenie Typ II (Thrombozytenzahl < 100.000/µl oder ein schneller Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes) mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien, ist bei topischer Heparinanwendung nicht berichtet worden. 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).

Aus der Anwendung von parenteralem Heparin ist bekannt, dass bei Patienten ohne vorbestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin der Abfall der Zahl der Blutplättchen in der Regel 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn eintritt. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz können auftreten, die nach Absetzen des Präparates in der Regel rasch verschwinden.

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

Zusätzlich bei Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g

Bei topischer Anwendung von mehr als 160.000 I.E. kann es zur verstärkten Blutungsneigung kommen. Hämatome können sich vergrößern.

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

Symptome einer Überdosierung

Thrombareduct Sandoz 30000/- 60000/- 100000 I.E./100 g

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Überdosierung bekannt.

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g
Hämatome können verstärkt werden. Erhöhte Blutungsneigung.

Therapie bei Überdosierung

Thrombareduct Sandoz 30000/- 60000/- 100000 I.E./100 g
Entfällt.

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g
Absetzen der Therapie.

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 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. Nach Anwendung auf der Haut einer sehr hohen lokalen Dosis \geq 160.000 I.E. können systemisch-therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht werden, die zu einer erhöhten Blutungsneigung führen können.

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 Tierespezies haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vorschriftsmäßiger Applikation) ergeben. Starke toxische Effekte traten nach i.m. Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

Chronische Toxizität

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial 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

Thrombareduct Sandoz Gel

- Kiefernnadelöl
- Latschenkiefernöl

- Levomenthol
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Trolamin
- Polyacrylsäure
- Poly(oxyethylen)-6-glycerolmono/dialkanoat (C₈-C₁₀)
- Polysorbat 80
- 2-Propanol (Ph.Eur.)
- Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
- gereinigtes Wasser

Thrombareduct Sandoz Salbe

- Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.)
- Citronensäure
- Kaliumsorbat (Ph.Eur.)
- Levomenthol
- Natriumcetylstearylsulfat (Ph.Eur.)
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Oleyloleat
- Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.)
- Propylenglycol
- Sorbinsäure (Ph.Eur.)
- RRR- α -Tocopherol
- mittelkettige Triglyceride
- Geruchsstoffe
- gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 1 Jahr haltbar.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Thrombareduct Sandoz Gel

Keine

Thrombareduct Sandoz Salbe

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thrombareduct Sandoz 30000 I.E./100 g Gel

OP mit 40 g, 100 g und 200 g Gel

Thrombareduct Sandoz 30000 I.E./100 g Salbe

OP mit 40 g, 100 g und 200 g Salbe

Thrombareduct Sandoz 60000 I.E./100 g Gel

OP mit 10 g, 40 g, 100 g und 200 g Gel

Thrombareduct Sandoz 60000 I.E./100 g Salbe

OP mit 40 g, 100 g und 200 g Salbe

Thrombareduct Sandoz 100000 I.E./100 g Gel

OP mit 40 g und 100 g Gel

Thrombareduct Sandoz 100000 I.E./100 g Salbe

OP mit 40 g und 100 g Salbe

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g Gel

OP mit 40 g und 100 g Gel

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g Salbe

OP mit 40 g und 100 g Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Thrombareduct Sandoz 30000 I.E./100 g Gel

6346885.03.01

Thrombareduct Sandoz 30000 I.E./100 g Salbe

6346885.01.00

Thrombareduct Sandoz 60000 I.E./100 g Gel

6346885.01.01

Thrombareduct Sandoz 60000 I.E./100 g Salbe

6346885.02.00

Thrombareduct Sandoz 100000 I.E./100 g Gel

6359089.01.00

Thrombareduct Sandoz 100000 I.E./100 g Salbe

6359089.01.01

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g Gel

6346885.00.01

Thrombareduct Sandoz 180000 I.E./100 g Salbe

6346885.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:

Thrombareduct Sandoz 30 000 I.E./100 g Gel

30. Juni 1997

Thrombareduct Sandoz 30 000 I.E./100 g Salbe

23. Mai 1997

Thrombareduct Sandoz 60 000 I.E./100 g Gel

30. Juni 1997

Thrombareduct Sandoz 60 000 I.E./100 g Salbe

16. Mai 1997

Thrombareduct Sandoz 100 000 I.E./100 g Gel

22. April 1997

Thrombareduct Sandoz 100 000 I.E./100 g Salbe

22. April 1997

Thrombareduct Sandoz 180 000 I.E./100 g Gel

25. April 1997

Thrombareduct Sandoz 180 000 I.E./100 g Salbe

23. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

23. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig