

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Exhirud® Heparin Gel 60.000 I.E.

Wirkstoff: Heparin-Natrium

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

100 g Gel enthalten 0,4 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entsprechend 60.000 I.E.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klares, farbloses Gel.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei:

- akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen,
- oberflächlicher Venenentzündung, sofern diese nicht durch Kompression behandelt werden kann.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Gel mit einem Gehalt von 60.000 I.E./100 g 2–3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

Auf das Erkrankungsgebiet 2–3-mal täglich bis zu 10 Tagen auftragen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Heparin-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile.

Heparin-Natrium-haltige Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exhirud® Heparin Gel 60.000 I.E. soll nicht auf offene Wunden und/oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei topischer Anwendung nicht bekannt.

4.6 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.

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

Exhirud® Heparin Gel 60.000 I.E. hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 (HIT Typ II) (Thrombozytenzahl < 100.000/μl oder ein schneller Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes, mit arteriellen oder venösen Thrombosen oder Embolien) ist bei topischer Heparin-Anwendung auf der Haut bisher nicht berichtet worden. Da aber eine Penetration durch die gesunde Haut beschrieben wurde, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Eine erhöhte Aufmerksamkeit ist daher angezeigt (siehe 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 der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung sind sehr selten. Jedoch können sehr selten allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz 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 Vasculitis zeigte.

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
Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist keine Überdosierung bekannt.
- Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Entfällt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Heparine und Heparinoide,
ATC-Code: C05BA03.

Heparin bildet aufgrund seiner stark anionischen Ladung mit kationischen Eiweißkörpern einen Komplex. Dies gilt insbesondere für Antithrombin III (AT III), ein α₂-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 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 vorchriftsmäßiger Applikation) ergeben.

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

b) 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.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes 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

Polyacrylsäure, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Polysorbat 80 [pflanzlich], Natriumedetat (Ph. Eur.), 2,2',2"-Nitrilotriethanol, Macrogol-6-glycerolcaprylocaprat (Ph. Eur.), Latschenkiefernöl, Kiefernadelöl, Levomenthol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Tube ist Exhirud® Heparin Gel 60.000 I.E. 12 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben mit einem Verschluss aus Polyethylen mit 40 g, 100 g und 200 g Gel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. Zulassungsnummer

6358463.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

20.03.1997/25.03.2013

10. Stand der Information

Januar 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt