

## **Fachinformation**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Hepa-Salbe 60.000 I. E. Lichtenstein

Wirkstoff: Heparin-Natrium

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

100 g Salbe enthalten 60.000 I. E. Heparin-Natrium (Mukosa vom Schwein).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat, Propylenglycol und Stearylalkohol (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Weiche, weiße, homogene Salbe.

### **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 und Art der Anwendung**

Die Salbe 2- bis 3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin,
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Heparin oder Heparin-Zubereitungen, Methyl-4-hydroxybenzoat (Parabene) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Hepa-Salbe 60.000 I. E. Lichtenstein soll nicht auf offene Wunden und/oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

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.

Stearylalkohol kann 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.

#### **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**

Hepa-Salbe 60.000 I. E. Lichtenstein 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	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
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  $< 100.000/\mu\text{l}$  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.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist keine Überdosierung bekannt.

## **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 Alpha-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 (IIa), sondern auch die aktivierten Faktoren XIIa, IXa, Xa 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 bis 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 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.

#### Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierpezies 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**

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), dickflüssiges Paraffin, Stearylalkohol (Ph. Eur.), Glycerolmonostearat-Macrogolstearat 5000 (1 : 1), Isopropylpalmitat, Propylenglycol, alpha-Hydro-omega-octadecylpoly(oxyethylen)-15, gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

Nach Anbruch der Tube oder Dose ist Hepa-Salbe 60.000 I. E. Lichtenstein 8 Wochen haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Vor starken Temperaturschwankungen schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminiumtuben mit Schraubverschluss aus Polyethylen mit 100 g und Kunststoffdosen aus Polypropylen mit Schraubdeckel aus LDPE mit 1.000 g Salbe.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

### **Winthrop Arzneimittel GmbH**

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

### **Mitvertrieb**

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

6854937.00.01

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25. August 1997

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2013

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).