

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thrombocid 15 mg/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

100 g přípravku Thrombocid obsahuje 1,5 g natrii pentosani polysulfas

Pomocné látky se známým účinkem: limonen, citral, citronellol a geraniol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

gel

Popis: bezbarvý až lehce nažloutlý, čirý, aromatický gel

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Teraeutické indikace

K ošetření povrchové tromboflebitidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

2-3 krát denně nanést Thrombocid v tenké vrstvě na postižené místo a jeho okolí.

Způsob podání

Naneste gel v tenké vrstvě; při zánětu povrchových žil se gel nesmí intenzivně vtírat.

Gel se může používat delší dobu.

Starší pacienti:

Není nutná úprava dávkování u starších pacientů.

Děti a mladiství:

Zkušenosti s přípravkem Thrombocid při léčbě dětí mladších 18 let jsou omezené, a proto se tento přípravek může podávat dětem pouze na základě doporučení lékaře.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Thrombocid by se neměl používat na otevřené rány a na sliznice.

Přípravek se nemá používat při poruchách krevní srážlivosti.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje vonné látky (rozmarýnovou, kosodřevinovou a meduňkovou silici) obsahující limonen, citral, citronellol a geraniol, které mohou vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání heparinu nebo jiných antikoagulačních látek může případně dojít k vzájemnému posílení antikoagulačního účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ze studií prováděných na zvířatech a u člověka nevyplývá, že by léčivá látka (natrium pentosan-polysulfát) procházela placentární bariérou, ani že by přecházela do mateřského mléka. Po více než padesátiletých klinických zkušenostech s použitím natrium-pentosan-polysulfátu se neprokázala žádná zvláštní rizika při podávání během těhotenství a kojení. Přesto je nutná v ojedinělých případech opatrnost například zvláště v období těhotenství u žen s alergickými reakcemi v anamnéze a u vysoce rizikových pacientek.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V ojedinělých případech jsou možné alergické reakce na některou látku tohoto přípravku (jako je puchýřovitá kožní vyrážka nebo suchá pokožka).

Stejně jako u vysokomolekulárního i nízkomolekulárního heparinu se může po nitrožilní, podkožní nebo intramuskulární aplikaci léčivé látky natrium-pentosan-polysulfátu, nezávisle na velikosti dávky, vyskytnout tzv. "trombocytopenie indukovaná heparinem (HAT)". Po topické aplikaci přípravku Thrombocid však nebyl tento nežádoucí účinek dosud nikdy pozorován. Nicméně se doporučuje postupovat s opatrností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky intoxikace podmíněné předávkováním:

Vnitřní a vnější krvácení, případně hematomy.

Léčebná protipatření:

Podle stupně závažnosti snížení dávky nebo vysazení přípravku. Natrium-pentosan-polysulfát je možno neutralizovat protamin-sulfátem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Venofarmaka ATC kod: C05BA04

Natrium-pentosan-polysulfát systematicky působí na hemostázi třemi mechanismy:

Za prvé inhibuje agregaci trombocytů vyvolané kolagenem nebo ADP za účasti trombinu.

Za druhé natrium-pentosan-polysulfát působí na krevní srážlivost tím, že inhibuje koagulační faktor Xa, přičemž tato inhibice není závislá na ATIII. Dále interaguje s faktorem VIIIa a inhibuje aktivaci faktoru V. Na rozdíl od heparinu má malý vliv na aktivitu trombinu.

Za třetí ovlivňuje natrium-pentosan-polysulfát fibrinolýzu přes různá místa účinku: uvolňuje t-PA z endotelu, aktivuje faktor XII a modifikuje tvorbu fibrinu. Tyto aktivity přispívají k rozpouštění trombu.

Kromě toho má natrium-pentosan-polysulfát systémové účinky na metabolismus lipidů tím, že uvolňuje lipoproteinovou lipázu z endotelových buněk a z jater a snižuje hladiny celkového cholesterolu, celkových lipidů a triglyceridů v krvi.

Účinek natrium-pentosan-polysulfát je v zásadě srovnatelný s účinkem jiných látek podobných heparinu, heparinoidů a heparinů.

Léčivá látka natrium-pentosan-polysulfát svými fibrinolytickými a antikoagulačními účinky lokálně podporuje prokrvení postižené tkáně. Působí protizánětlivě a jakožto prostředek

inhibující hyaluronidázu snižuje zvýšenou propustnost cév zánětlivé oblasti, čímž pomáhá snížit otok. Etérické oleje mají spasmolytický účinek a tlumí bolest v postiženém místě.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Natrium-pentosan-polysulfát se při podkožním podání rychle a téměř kompletně vstřebává, při dávce 75 mg však podléhá extenzivnímu metabolismu prvního průchodu.

Při perorálním podání natrium-pentosan-polysulfátu ve formě tablet dochází k jeho rychlé absorpci, avšak pouze v malém množství, a též podléhá silnému metabolismu prvního průchodu. Při podávání ^3H sodné soli vysokomolekulárního pentosan-polysulfátu v dávkách 2–10mg/kg byla míra absorpce 3,3 – 3,5 % dávky, která se po opakovaném podání zvýšila v průběhu jednoho týdne asi na 11 %.

Distribuce:

Studie na zvířatech s nitrožilním podáním ^3H -sodné soli vysokomolekulárního pentosan-polysulfátu odhalily, že dochází ke kumulaci látky v epitelových buňkách urogenitálního traktu a v cévním epitelu. Nejvyšší koncentrace radioaktivity byla pozorována v játrech a slezině, zřetelně nižší koncentrace byly detekovány v ledvinách a v plicích, v pokožce a kostní dřeni. Histologické studie potvrdily, že natrium-pentosan-polysulfát, stejně jako heparin, je přednostně vychytáván buňkami retikulo-histiocytárního systému. Gamma scintigrafická měření po podání ^{125}J - natrium-pentosan-polysulfátu potvrdila u člověka kumulaci v játrech a slezině. Afinita k erytrocytům je malá, placentární bariérou neprostupuje.

Metabolismus:

Metabolismus natrium-pentosan-polysulfátu probíhá hlavně v játrech a slezině, zčásti i v ledvinách. Nejdříve dochází k desulfuraci na pentosan a (v ledvinách) k depolymeraci za vzniku nízkomolekulárních frakcí pentosan-sulfátu, které jsou rovněž desulfurovány. Desulfurace a depolymerace jsou procesy, které mohou být při zvýšení dávky saturovány.

Eliminace:

Zpočátku velmi rychle probíhající eliminace natrium-pentosan-polysulfátu z plazmy je důsledkem jeho vysoké afinity k tkáním, ve kterých se natrium-pentosan-polysulfát ukládá. Poločas distribuce se při intravenózním podání v dávkách 1 – 100 mg zvyšuje ze 7 na 55 minut, úměrně tomu, jak dochází k postupné saturaci struktur, ve kterých se natrium-pentosan-polysulfát ukládá. Terminální poločas eliminace natrium-pentosan-polysulfátu činí 24 h a v rozmezí dávek, které jsou relevantní v klinické praxi, není na velikosti dávky závislý.

Vylučování:

Vylučování natrium-pentosan-polysulfátu a jeho metabolitů probíhá hlavně ledvinami, biliární vyměšování není významné: po 30-minutové nitrožilní infuzi 75 mg ^3H - natrium-pentosan-polysulfátu činila celková renální exkrece 27 ± 3 % dávky, celková exkrece stolicí však pouze 4 ± 5 % dávky.

Specifické charakteristiky této třídy látek:

Farmakokinetika natrium-pentosan-polysulfátu odpovídá – i v kvantitativním ohledu – farmakokinetice heparinu a jiných léčiv, která jsou srovnatelné svým chemickým složením s natrium-pentosan-polysulfátem. Při ukládání natrium-pentosan-polysulfátu v epitelových buňkách cév a v RHS se tedy nejedná o zvláštnost, která je charakteristická pro sodnou sůl vysokomolekulárního pentosan-polysulfátu, nýbrž o specifickou známku látek patřících do těchto tříd, která hraje klíčovou roli u heparinu a nízkomolekulárních heparinů, stejně jako u natrium-pentosan-polysulfátu.

Biologická dostupnost:

Biologická dostupnost je v důsledku extenzivního metabolismu prvního průchodu nižší než míra absorpce a činí při podkožním podání 75 mg natrium-pentosan-polysulfátu asi 35 %. Při opakovaném perorálním podání tablet v dávce 700 mg natrium-pentosan-polysulfátu denně

dosahuje biologická dostupnost v důsledku nízké absorpce a extenzivního metabolismu prvního průchodu zpočátku pouze 0,4 % dávky, přičemž míra biologické dostupnosti během dvou týdnů stoupá asi na 3 % z podané dávky. Biologická dostupnost po intrakutánním podání je stejná jako biologická dostupnost po perorálním podání léčiva.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Akutní toxicita natrium-pentosan-polysulfátu je velmi malá. Studie prováděné na různých druzích zvířat prokázaly hodnoty LD50 po perorálním podání mezi 20 a < 60 g/kg tělesné hmotnosti; po nitrožilním podání byly zjištěny hodnoty LD50 až více než 3 g/kg tělesné hmotnosti. Nebyly pozorovány specifické toxické účinky.

b) Chronická toxicita

Studie na zvířatech (včetně primátů) zkoumaly účinky středně dlouhodobého a dlouhodobého podávání natrium-pentosan-polysulfátu perorální, intraperitoneální, intramuskulární a subkutánní cestou podání. Po podávání dávek přesahujících terapeutické rozmezí bylo pozorováno zvýšení hmotnosti jater a ledvin. Stejně jako u heparinu docházelo k vychytávání natrium-pentosan-polysulfátu buňkami retikulohistiocytárního systému. Při vyšších dávkách se občas vyskytlo vnitřní krvácení, podmíněné antikoagulačními vlastnostmi látky. Nebyl pozorován specifický toxický účinek na orgány.

c) Mutagení a tumorogenní potenciál

Studie *in vitro* a *in vivo* naznačují, že natrium-pentosan-polysulfát nemá genotoxické vlastnosti ani nezpůsobuje poškození chromozomů. Studie kancerogenního potenciálu u potkanů po denním podávání po dobu více než 2 let neprokázaly žádné abnormality. U myši došlo po dlouhodobém podávání dávek odpovídajících 117násobku terapeutické dávky pro člověka ke zvýšení incidence určitých druhů tumorů. Tyto experimentální nálezy není možné převádět na člověka.

d) Reprodukční toxikologie

Natrium-pentosan-polysulfát nemá žádné škodlivé účinky na plod. Ve studiích na zvířatech nebyly prokázány žádné teratogenní účinky, a to ani při podávání dávek toxických pro matku. Natrium-pentosan-polysulfát neprochází placentární bariérou.

e) Lokální snášenlivost

Studie s dermální aplikací natrium-pentosan-polysulfátu neprokázaly lokální nesnášenlivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- čištěná voda
- isopropylalkohol
- trolamin
- karbomer 940
- rozmarýnová silice (obsahující limonen)
- kosodřevinová silice (obsahující limonen)
- meduňková silice (obsahující limonen, citral, citronellol a geraniol)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 5 let.

Doba použitelnosti po prvním otevření tuby: 6 měsíců. Přípravek se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zaslepená hliníková tuba s vnitřním lakem a s PE/PP šroubovacím uzávěrem, krabička.

Velikost balení:

1 x 40 g gelu (N1)

1 x 100 g gelu (N2)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Nepoužitelný přípravek vraťte do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstr. 1-3 81479 Mnichov

Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

85/304/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26. 9. 2001/ 7. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 12. 2020