

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРОМБОФОРС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ТРОМБОФОРС®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Надропарин кальция

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав

на ампулу/шприц:

Действующее вещество:

Надропарин кальция – 9500 анти-Ха МЕ/мл (эквивалентно 95,0* мг)

Вспомогательные вещества:

Кальция гидроксида раствор 0,037 М (0,185 %) или

хлористоводородная кислота разведенная 8,3 % до pH 5,0-7,5

Вода для инъекций до 1,0 мл

Компонент	Дозировка, анти-Ха МЕ/мл								
	1900/ 0,2	2850/ 0,3	3800/ 0,4	4750/ 0,5	5700/ 0,6	6650/ 0,7	7600/ 0,8	8550/ 0,9	9500/ 1,0
	Количество в ампуле/шприце								
Действующее вещество: Надропарин кальция, мг	19,0*	28,5*	38,0*	47,5*	57,0*	66,5*	76,0*	85,5*	95,0*
Вспомогательное вещество: Вода для инъекций, мл	до 0,2	до 0,3	до 0,4	до 0,5	до 0,6	до 0,7	до 0,8	до 0,9	до 1,0

Примечание: *Масса рассчитана на основании содержания используемого надропарина кальция (теоретическая активность 100 анти-Ха МЕ/мг).

Описание

Прозрачный или слабоопалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТХ: B01AB06

Фармакологические свойства

Механизм действия

Надропарин – это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации из стандартного гепарина. Он представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 дальтон.

Надропарин проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови антитромбином III (АТ III). Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал надропарина. Другие механизмы, обеспечивающие антитромботическое действие надропарина, включают активацию ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов).

Фармакодинамика

Надропарин характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIa. Он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.

По сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) надропарин обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и их способность к агрегации и мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства надропарина определяются на основе биологической активности, т.е. измерения анти-Ха-факторной активности.

Абсорбция

После подкожного введения максимальная анти-Ха активность (C_{max}) достигается приблизительно через 3 - 5 ч (T_{max}).

Биодоступность практически полная (около 98 %).

После внутривенного введения максимальная анти-Ха активность достигается менее чем через 10 минут, и период полувыведения составляет около 2 ч.

Выведение

Период полувыведения после подкожного введения составляет около 3,5 ч. Однако анти-Ха активность сохраняется в течение минимум 18 часов после введения надропарина в дозе 1900 анти-Ха МЕ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Как правило, функция почек снижается с возрастом, поэтому элиминация надропарина может замедляться (см. ниже раздел «Фармакокинетика: Пациенты с почечной недостаточностью»). Возможная почечная недостаточность в этой группе пациентов требует оценки и соответствующей коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

В клиническом исследовании, посвященном изучению фармакокинетики надропарина при внутривенном введении, у пациентов с различной степенью почечной недостаточности была установлена корреляция между клиренсом надропарина и клиренсом креатинина. У пациентов с умеренной почечной

недостаточностью (клиренс креатинина 36-43 мл/мин) AUC и период полувыведения были увеличены на 52 % и 39 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. У этих пациентов плазменный клиренс надропарина был снижен до 63 % от нормальных значений. В исследовании наблюдался широкий диапазон межиндивидуальной вариабельности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-20 мл/мин) AUC и период полувыведения были повышены до 95 % и 112 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью был снижен до 50 % от наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 3-6 мл/мин), находящихся на гемодиализе, AUC и период полувыведения были увеличены на 62 % и 65 % соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Плазменный клиренс надропарина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, был снижен до 67 % от нормальных значений (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Показания к применению

- Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений:
 - при общехирургических и ортопедических вмешательствах;
 - у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии.

- Лечение тромбоза легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей
- Профилактика свертывания крови во время гемодиализа
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата
- Наличие в анамнезе тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) II типа, вызванной применением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, или любой тромбоцитопении, вызванной применением надропарина
- Тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом на антитромбоцитарные антитела *in vitro* в присутствии надропарина кальция (см. раздел «Особые указания»)
- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином
- Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки)
- Внутрочерепное кровоизлияние
- Острый инфекционный эндокардит
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих надропарин с целью лечения тромбозов и венозных тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q
- Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах

- Местная и регионарная анестезия при плановой хирургии у пациентов, получающих надропарин с целью лечения тромбоза легочной артерии, тромбоза глубоких вен, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

С осторожностью

- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Тяжелая артериальная гипертензия
- Пептические язвы в анамнезе или другие заболевания с повышенным риском кровотечения
- Хориоретинальные сосудистые заболевания
- Послеоперационный период после операций на головном и спинном мозге или на глазах
- При превышении рекомендованной продолжительности лечения (10 дней)
- Несоблюдение рекомендованных условий лечения (в особенности продолжительности и установления дозы на основе массы тела для курсового применения)
- В комбинации с препаратами, усиливающими риск кровотечения, такими, как ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагрегантные средства
- Пожилой возраст (см. раздел «Особые указания»)
- Пациенты с массой тела менее 40 кг (см. раздел «Особые указания»)
- Проведение спинальной или эпидуральной анестезии (риск развития гематомы), спинномозговая пункция (в т. ч. недавно перенесенная) (см. раздел «Особые указания»)

- При длительном применении высоких доз низкомолекулярных гепаринов нельзя исключать риск развития остеопороза, особенно у пациентов с повышенным риском развития остеопороза

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Опыты на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффектов надропарина.

Применение для профилактики в I триместре беременности

Имеющихся клинических данных недостаточно для оценки возможного тератогенного и фетотоксического эффектов надропарина у человека при применении в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности. Поэтому следует избегать применения надропарина в профилактических дозах в I триместре беременности и в терапевтических дозах в течение всей беременности.

Применение для профилактики во II и III триместрах беременности

При применении надропарина в течение II и III триместра беременности у ограниченного числа пациенток не было выявлено признаков тератогенного или фетотоксического воздействия препарата. Однако для оценки влияния надропарина необходимы дальнейшие исследования. Поэтому применять надропарин в профилактических дозах во II и III триместрах беременности следует только в случае необходимости.

При необходимости применения эпидуральной анестезии рекомендуется приостановление профилактического лечения гепарином не менее чем за 12 ч до анестезии.

Грудное вскармливание

В настоящее время имеются лишь ограниченные данные по выделению надропарина в грудное молоко, хотя всасывание надропарина у

новорожденных маловероятно. В связи с этим применение надропарина в период грудного вскармливания не противопоказано.

Фертильность

Данные клинических исследований о влиянии надропарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Способ применения

Надропарин следует вводить подкожно или внутривенно болюсно.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: первое введение – внутривенно.

Гемодиализ: введение в артериальную линию экстракорпорального контура гемодиализа.

Не вводить внутримышечно.

Дозы

Профилактика тромбоэмболических осложнений

При общехирургических вмешательствах

Рекомендованная доза надропарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно за 2-4 часа до операции. Затем надропарин вводят 1 раз в день в течение всего периода риска тромбообразования (но не менее 7 дней) и до перевода пациента на амбулаторный режим.

При ортопедических вмешательствах

Надропарин назначают подкожно из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, дозировка зависит от массы тела пациента (указана в *Таблице 1* ниже) и может быть увеличена до 50 % на 4-ый послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, 2-я доза – через 12 часов после завершения операции. Далее препарат ТРОМБОФОРС® продолжают применять 1 раз в сутки в течение всего периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

Таблица 1. Дозирование препарата ТРОМБОФОРС® при профилактике тромбоемболических осложнений при ортопедических вмешательствах

Масса тела пациента(кг)	Доза надропарина, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее 1 раз в сутки до 3-го дня после операции		Доза надропарина, вводимого один раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
< 50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥ 70	0,4	3800	0,6	5700

У пациентов с высоким риском тромбобразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии препарат ТРОМБОФОРС® назначают подкожно 1 раз в сутки. Доза зависит от массы тела пациента и указана в *Таблице 2* ниже. Препарат ТРОМБОФОРС® применяют в течение всего периода риска тромбобразования.

Таблица 2. Дозирование препарата ТРОМБОФОРС® при профилактике тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбобразования

Масса тела пациента (кг)	Доза надропарина, вводимого 1 раз в день	
	Объем надропарина, мл	Анти-Ха МЕ
≤ 70	0,4	3800
> 70	0,6	5700

Для пожилых пациентов целесообразно снижение дозы до 0,3 мл (2 850 анти-Ха МЕ).

Лечение тромбоза легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей

При отсутствии противопоказаний необходимо как можно раньше начать терапию пероральными антикоагулянтами. При лечении тромбоза легочной артерии терапия надропарином должна продолжаться до тех пор, пока не будут достигнуты целевые показатели международного нормализованного отношения (МНО).

Препарат ТРОМБОФОРС® назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента и указана в Таблице 3 ниже (из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела).

Таблица 3. Дозирование препарата ТРОМБОФОРС® при лечении тромбоза легочной артерии средней/тяжелой степени тяжести или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Масса тела пациента (кг)	Дважды в день, продолжительность 10 дней	
	Объем (мл)	Анти-Ха МЕ
< 50	0,4	3800
50-59	0,5	4750
60-69	0,6	5700
70-79	0,7	6650
80-89	0,8	7600
≥ 90	0,9	8550

Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Доза препарата ТРОМБОФОРС® должна быть установлена для каждого пациента индивидуально с учетом технических условий проведения диализа.

Препарат ТРОМБОФОРС® вводится однократно в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса. Для пациентов, не имеющих повышенного риска развития кровотечения, рекомендованы начальные дозы, достаточные для проведения 4-часового сеанса диализа в зависимости от массы тела (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Начальные дозы препарата ТРОМБОФОРС® при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе

Масса тела пациента (кг)	Инъекция в артериальную линию петли диализа в начале сеанса диализа	
	Объем (мл)	Анти-Ха МЕ
< 50	0,3	2850
50-69	0,4	3800
≥ 70	0,6	5700

У пациентов с повышенным риском кровотечения рекомендовано применять половинную дозу препарата для проведения диализа.

В случае, если сеанс диализа продолжается дольше 4 часов, препарат ТРОМБОФОРС® может быть введен дополнительно в меньших дозах. При проведении последующих сеансов диализа доза должна подбираться индивидуально в зависимости от наблюдаемых эффектов. Следует наблюдать за пациентом в течение процедуры диализа в связи с возможным возникновением кровотечений или признаков тромбообразования в системе для диализа.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Препарат ТРОМБОФОРС® назначают подкожно 2 раза в день (каждые 12 часов). Продолжительность лечения обычно составляет 6 дней. В клинических исследованиях пациентам с нестабильной

стенокардией/инфарктом миокарда без зубца Q надропарин назначался в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг в сутки.

Начальная доза применяется как однократная внутривенная болюсная инъекция, последующие дозы вводятся подкожно. Дозы зависят от массы тела пациента и указаны в *Таблице 5* ниже из расчета 86 анти-Ха МЕ/кг массы тела.

Таблица 5. Дозирование препарата ТРОМБОФОРС® при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Масса тела пациента (кг)	Начальная доза для внутривенного введения (болюсно)	Подкожная инъекция (каждые 12 часов)	Анти-Ха МЕ
< 50	0,4 мл	0,4 мл	3800
50-59	0,5 мл	0,5 мл	4750
60-69	0,6 мл	0,6 мл	5700
70-79	0,7 мл	0,7 мл	6650
80-89	0,8 мл	0,8 мл	7600
90-99	0,9 мл	0,9 мл	8550
≥ 100	1,0 мл	1,0 мл	9500

Особые группы пациентов

- Пациенты пожилого возраста

Профилактика тромбоемболических осложнений при общехирургических вмешательствах, профилактика свертывания крови во время гемодиализа и лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

У пациентов пожилого возраста корректировка доз не требуется, за исключением пациентов с почечной недостаточностью. До начала лечения препаратом ТРОМБОФОРС® рекомендуется провести оценку функции почек (см. раздел «Почечная недостаточность» ниже и раздел «Фармакокинетика»).

Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности

и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии

У пациентов пожилого возраста может потребоваться снижение дозы до 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ).

- *Почечная недостаточность*

Профилактика тромбозов

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.

У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции надропарина, что приводит к повышенному риску возникновения тромбозов и кровотечений.

Если, учитывая индивидуальные факторы риска развития кровотечений и тромбозов у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и менее 50 мл/мин), лечащий врач принимает решение о снижении дозы, доза должна быть снижена на 25 % - 33 % (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Доза препарата ТРОМБОФОРС® должна быть снижена на 25 % - 33 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Лечение тромбозов, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

У пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) снижение дозы не требуется.

У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции надропарина, что приводит к повышенному риску развития тромбозов и кровотечений.

Если, учитывая индивидуальные факторы риска кровотечений и

тромбоэмболии у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и менее 50 мл/мин), лечащий врач принимает решение о снижении дозы, доза должна быть снижена на 25 % - 33 % (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Препарат ТРОМБОФОРС® противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

- *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Не проводилось специальных исследований для данной группы пациентов.

Общие указания

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т.к. для них могут быть использованы различные единицы дозирования (МЕ или мг). Именно поэтому при длительном лечении недопустимо чередование надропарина с другими НМГ. Необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – ТРОМБОФОРС®, раствор для инъекций, 9500 анти-Ха МЕ/мл или ТРОМБОФОРС® ФОРТЕ, раствор для подкожного введения, 19000 анти-Ха МЕ/мл, т.к. это также влияет на режим дозирования.

Градуированные шприцы предназначены для подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Препарат ТРОМБОФОРС® не предназначен для внутримышечного введения. При лечении препаратом ТРОМБОФОРС® должен проводиться клинический мониторинг измерения количества тромбоцитов (см. раздел «Особые указания»).

Необходимо следовать рекомендациям относительно времени дозирования надропарина, если пациенту проводится спинальная/эпидуральная анестезия или люмбальная пункция (см. раздел «Особые указания»).

Дети

В настоящее время недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности применения надропарина у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение надропарина детям и подросткам не рекомендуется.

Побочное действие

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Кровотечение ¹
	Редко	Тромбоцитопения, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению (см. раздел «Особые указания»), тромбоцитоз
	Очень редко	Эозинофилия, обратимая после прекращения лечения
Со стороны иммунной системы	Очень редко	Реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек и кожные реакции, бронхоспазм), анафилактоидные реакции
Со стороны обмена веществ	Очень редко	Обратимая гиперкалиемия, связанная с гипoadостеронизмом, индуцированная гепарином или его производными у пациентов из группы риска (см. раздел «Особые указания»)
Со стороны половых органов	Очень редко	Приапизм
Со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Кожная сыпь, крапивница, эритема, кожный зуд
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз, как правило, транзиторное
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Гематомы в месте инъекции ²
	Часто	Реакции в месте инъекции
	Редко	Кальциноз в месте инъекции ³
	Очень редко	Некроз в месте инъекции (см. раздел «Особые указания»)

1. Геморрагические проявления чаще всего выявлялись у пациентов с другими факторами риска (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

2. В некоторых случаях происходит образование твердых узелков, не связанных с инкапсулированием гепарина. Эти узелки обычно исчезают через несколько дней после появления.

3. Кальциноз чаще встречается у пациентов с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, например, у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Передозировка

Симптомы

Основным клиническим признаком передозировки при подкожном или внутривенном введении является кровотечение. Необходимо следить за числом тромбоцитов и другими параметрами свертывающей системы крови. Незначительные кровотечения не требуют специальной терапии: обычно достаточно бывает снизить или ввести позже последующую дозу препарата ТРОМБОФОРС®.

Лечение

Рассматривать назначение протамина сульфата необходимо только в тяжелых случаях передозировки. Протамина сульфат оказывает выраженное нейтрализующее действие по отношению к антикоагулянтным эффектам гепарина, однако некоторая анти-Ха активность надропарина сохраняется.

0,6 мл протамина сульфата нейтрализует около 950 анти-Ха МЕ надропарина. Доза протамина сульфата рассчитывается с учетом времени, прошедшего после введения гепарина, с возможным снижением дозы антидота.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение некоторых препаратов и классов препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. К таким препаратам относятся: соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов

ангиотензина II, НПВП, гепарины (низкомолекулярные или нефракционированные), циклоспорин и такролимус, триметоприм.

Развитие гиперкалиемии может зависеть от сочетания нескольких факторов риска.

При комбинации перечисленных выше препаратов с надропарином повышается риск развития гиперкалиемии.

Нерекомендуемые комбинации

Применение надропарина не рекомендуется пациентам, использующим другие препараты, которые могут увеличить риск кровотечения:

- ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для обезболивания, и другие салицилаты;
- нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды для системного применения;
- антиагреганты (абциксимаб, ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых для предотвращения свертывания по кардиологическим и неврологическим показаниям, берапрост, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан).

Совместное применение надропарина с данными препаратами повышает риск развития кровотечений, так как салицилаты и НПВП угнетают активность тромбоцитов и отрицательно воздействуют на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для обезбоживания и снижения температуры следует применять препараты, не содержащие салицилатов (например, парацетамол).

В ходе клинических исследований при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q надропарин применяли в комбинации с аспирином в дозах, не превышающих 325 мг/сут.

При необходимости совместного применения надропарина с НПВП следует обеспечить тщательный клинический мониторинг.

Совместное применение надропарина с декстраном 40 (для парентерального применения) повышает риск развития кровотечений, поскольку декстран 40 угнетает активность тромбоцитов.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Следует с осторожностью назначать надропарин пациентам, принимающим пероральные антикоагулянты, так как такое сочетание приводит к взаимному усилению эффекта. При замене надропарина пероральным антикоагулянтом следует обеспечить усиленное клиническое наблюдение и продолжать применение надропарина до стабилизации МНО до требуемого значения.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Совместное применение надропарина с препаратами, влияющими на гемостаз на различных уровнях, повышает риск кровотечений. Таким образом, у пациентов всех возрастов совместное применение НМГ в терапевтических дозах с антикоагулянтами для перорального применения, антиагрегантами (абциксимаб, НПВП, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, эптифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) и тромболитиками требует тщательного клинического наблюдения и лабораторного мониторинга.

Особые указания

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Поскольку при применении гепаринов существует возможность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, в течение всего курса лечения препаратом ТРОМБОФОРС® необходимо контролировать уровень тромбоцитов.

Сообщалось о редких случаях ГИТ, в том числе тяжелой, которые могли быть связаны с артериальным или венозным тромбозами. Возможность развития ГИТ важно учитывать в следующих случаях:

- при тромбоцитопении;

- при значительном уменьшении уровня тромбоцитов (на 30 % - 50 % по сравнению с нормальными показателями);
- при отрицательной динамике клинических проявлений тромбоза, по поводу которого пациент получает лечение;
- при возникновении тромбоза на фоне лечения флебита, легочной эмболии, тромбоза артерий нижних конечностей, инфаркта миокарда или инсульта;
- при ДВС-синдроме.

В этих случаях необходимо немедленно организовать постоянный мониторинг уровня тромбоцитов. Применение надропарина при этом следует прекратить. Указанные эффекты имеют иммуноаллергическую природу и обычно отмечаются между 5-м и 21-м днем лечения, но могут возникать и раньше, если у пациента имелась гепарин- индуцированная тромбоцитопения в анамнезе. Также сообщалось об отдельных случаях развития ГИТ после 21 дня лечения.

При наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе (на фоне обычных или низкомолекулярных гепаринов) лечение препаратом ТРОМБОФОРС® может быть назначено при необходимости. Однако в этой ситуации показаны строгий клинический мониторинг и, как минимум, ежедневное измерение числа тромбоцитов. При возникновении тромбоцитопении применение препарата ТРОМБОФОРС® следует немедленно прекратить.

Если тромбоцитопения развивается на фоне лечения гепаринами (обычными или низкомолекулярными), следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов других групп. Если другие препараты недоступны, а лечение антикоагулянтами необходимо продолжить, то возможно применение другого низкомолекулярного гепарина. В этом случае следует ежедневно наблюдать за числом тромбоцитов в крови и лечение должно быть прекращено как можно

раньше, поскольку признаки исходной тромбоцитопении продолжают наблюдаться после замены препарата (см. раздел «Противопоказания»).

Контроль агрегации тромбоцитов, основанный на тестах *in vitro*, имеет ограниченное значение при диагностике гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата ТРОМБОФОРС® в следующих ситуациях, поскольку они могут быть связаны с повышенным риском кровотечения:

- печеночная недостаточность;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- история язвенной болезни или других органических поражений, которые могут кровоточить;
- хориоретинальные сосудистые заболевания;
- послеоперационный период после операции на головном мозге, спинном мозге или глазах;
- пожилой возраст;
- пациенты с массой тела менее 40 кг.

Лабораторный мониторинг

Контроль уровня тромбоцитов у пациентов, получающих НМГ и имеющих факторы риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Для своевременного обнаружения ГИТ в ходе лечения оптимально проводить мониторинг состояния пациентов следующим образом:

После хирургического вмешательства или травмы (за последние 3 месяца): при применении надропарина с целью лечения или профилактики необходим регулярный биологический мониторинг, так как заболеваемость ГИТ у таких пациентов составляет 0,1 % и даже > 1 %. Определение концентрации тромбоцитов необходимо проводить:

- до начала лечения НМГ или в первые 24 ч после начала лечения;

- 2 раза в неделю в течение первого месяца лечения (период максимального риска);
- 1 раз в неделю до окончания лечения в случае длительной терапии.

При отсутствии хирургического вмешательства или травмы за последние 3 месяца:

при применении надропарина с целью лечения или профилактики регулярный биологический мониторинг необходим в следующих случаях:

- при наличии в анамнезе терапии НФГ или НМГ за последние 6 месяцев – ввиду заболеваемости ГИТ $> 0,1 \%$ и даже $> 1 \%$;
- при наличии сопутствующих заболеваний – ввиду потенциальной опасности ГИТ у таких пациентов.

В остальных случаях, ввиду низкой заболеваемости ГИТ ($< 0,1 \%$), определение концентрации тромбоцитов необходимо проводить:

- до начала лечения НМГ или в первые 24 ч после начала терапии;
- при появлении специфических клинических признаков ГИТ (артериальная или венозная тромбоэмболия, болезненное поражение кожи в месте инъекции, признаки аллергии и гиперчувствительности в ходе терапии). Следует сообщать пациентам о возможности появления подобных клинических признаков и необходимости обратиться к своему врачу в случае их появления.

Возможность развития ГИТ следует рассмотреть при снижении содержания тромбоцитов до уровня $< 150000/\text{мм}^3$ ($150 \times 10^9/\text{л}$) или на 30 % - 50 % по сравнению с исходным значением.

При легкой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) нет необходимости снижать дозу надропарина.

Любое значительное снижение уровня тромбоцитов (на 30 % - 50 % от исходного значения) требует срочного внимания еще до того, как уровень достигнет критического порогового значения.

В случае снижения уровня тромбоцитов необходимо:

1. немедленно оценить динамику тромбоцитопении;
2. прекратить применение гепарина, если подтверждено продолжающееся снижение уровня тромбоцитов при отсутствии других очевидных причин тромбоцитопении;
3. провести профилактику или лечение тромботического осложнения ГИТ.

Если необходимо дальнейшее лечение антикоагулянтами, следует заменить гепарин антикоагулянтом другого класса в профилактической или терапевтической дозе в зависимости от ситуации.

В случае замены гепарина на антагонисты витамина К (АВК) последние следует назначать только после нормализации уровня тромбоцитов, так как в противном случае существует риск усиления тромботического эффекта.

Замена гепарина антагонистами витамина К

- Необходимо обеспечить тщательный клинический и лабораторный мониторинг (протромбиновое время по Квику и МНО) для контроля за действием АВК
- Так как полное действие антагонистов витамина К проявляется по истечении некоторого периода времени, следует продолжать введение гепарина в эквивалентной дозе, пока это необходимо для достижения уровня МНО, допустимого при данном показании, при двух последовательных измерениях

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Так как надропарин в основном выводится почками, то это приводит к уменьшению экскреции надропарина у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика: Пациенты с почечной недостаточностью»). Поэтому у такой группы пациентов присутствует большой риск кровотечения и требуется большая осторожность при лечении.

Решение об уменьшении или сохранении дозы для пациента с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин принимается врачом, который должен оценить индивидуальный риск кровотечения для пациента по сравнению с риском развития тромбоза (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Перед началом лечения препаратом ТРОМБОФОРС® необходимо оценить функцию почек (см. раздел «Противопоказания»).

Гиперкалиемия

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона, что может привести к гиперкалиемии, особенно у пациентов с повышенным калием в крови или у пациентов с риском повышения содержания калия в крови, например, у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом или у пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего действия, НПВП). Риск гиперкалиемии повышается при длительной терапии, но обычно обратим при отмене. У пациентов, находящихся в группе риска, следует контролировать уровень калия в крови.

Спинальная/эпидуральная анестезия/спинномозговая пункция и сопутствующие лекарственные препараты

Риск возникновения спинальных/эпидуральных гематом после применения надропарина, приводящих к неврологическим расстройствам, в том числе длительным или постоянным параличам, повышается у пациентов с установленными эпидуральными катетерами или сопутствующим применением других лекарств, которые могут повлиять на гемостаз, таких как НПВП, антиагрегантные средства или другие антикоагулянты. Риск также увеличивается при проведении травматичных или повторных эпидуральных или спинномозговых пункций.

Поэтому вопрос о комбинированном применении нейроаксиальной блокады и антикоагулянтов должен решаться индивидуально после оценки соотношения польза/риск в следующих ситуациях:

- у пациентов, которые уже получают антикоагулянты, должна быть обоснована необходимость спинальной или эпидуральной анестезии;
- у пациентов, которым планируется elective хирургическое вмешательство с применением спинальной или эпидуральной анестезии, должна быть обоснована необходимость введения антикоагулянтов.

Если пациенту проводится люмбальная пункция или спинальная или эпидуральная анестезия, следует соблюдать интервал минимум 12 часов между введением препарата ТРОМБОФОРС® в профилактических дозах или 24 часа в терапевтических дозах и введением или удалением спинального/эпидурального катетера или иглы. Для пациентов с почечной недостаточностью могут рассматриваться более длительные интервалы. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом с целью выявления признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боль в спине; сенсорные или двигательные нарушения (онемение или слабость нижних конечностей), проблемы с мочевым пузырем и/или кишечником. Пациентов следует проинструктировать о необходимости информирования врача при появлении неврологических симптомов. При обнаружении нарушений в неврологическом статусе пациента требуется срочная соответствующая терапия, включая декомпрессию спинного мозга.

Салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты и антиагрегантные средства

При профилактике или лечении венозных тромбоемболий, а также при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе не рекомендуется совместное назначение препарата ТРОМБОФОРС® с такими препаратами, как ацетилсалициловая

кислота, другие салицилаты, НПВП и антиагрегантные средства, т.к. это может увеличить риск развития кровотечений. Если таких комбинаций нельзя избежать, необходимо проводить тщательное клиническое и биологическое наблюдение. В клинических исследованиях у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без повышения зубца Q надропарин применялся в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах, не превышающих 325 мг в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некроз кожи

О кожных некрозах сообщалось очень редко. Этому предшествовали пурпура или инфильтрированные или болезненные эритематозные пятна с присутствием или отсутствием общих признаков. В таких случаях лечение должно быть немедленно прекращено.

Пациенты с механическими клапанными протезами (включая беременных женщин)

Применение надропарина кальция для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В связи с невозможностью оценить эффективность и безопасность, применение препарата ТРОМБОФОРС® для снижения риска тромбозов и эмболий у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца не рекомендуется.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца имеют высокий риск развития тромбозов и эмболий. Имеющийся ограниченный опыт применения надропарина кальция не позволяет рекомендовать применение препарата ТРОМБОФОРС® для снижения риска тромбозов и эмболий у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца.

Низкая масса тела

Перед началом лечения препаратом ТРОМБОФОРС® необходимо оценить функцию почек (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением существует повышенный риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Безопасность и эффективность профилактических доз препарата ТРОМБОФОРС® не полностью оценены у пациентов с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$), и рекомендации по подбору дозы отсутствуют. Поэтому рекомендуется наблюдение данных пациентов на предмет появления признаков и симптомов тромбоэмболических осложнений.

Дети

В настоящее время недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности применения надропарина у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение препарата ТРОМБОФОРС® детям и подросткам не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет данных о влиянии препарата ТРОМБОФОРС® на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для инъекций, 9500 анти-Ха МЕ/мл.

По 0,2 мл (1900 анти-Ха МЕ), 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ), 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ), 0,5 мл (4750 анти-Ха МЕ), 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ), 0,7 мл (6650 анти-Ха МЕ), 0,8 мл (7600 анти-Ха МЕ), 0,9 мл (8550 анти-Ха МЕ), 1,0 мл (9500 анти-Ха МЕ) препарата в ампулы из нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла I гидролитического класса, (ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома), или в шприцы стеклянные из бесцветного стекла с пластиковым поршнем и плунжером из резины.

1, 2 или 5 ампул или 1, 2, 5 шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку (1 или 2 ампулы) или 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки (5 ампул) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

1 контурную ячейковую упаковку (1, 2, 5 шприцев) или 2, 5 контурных ячейковых упаковок (1 шприц), или 5, 10 контурных ячейковых упаковок (2 шприца), или 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки (5 шприцев) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (пачке).

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38-03-68

Адрес электронной почты: biohimic@promomed.pro

Адрес в сети интернет: www.promomed.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Адрес электронной почты: reception@promomed.pro

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Инструкция по самостоятельному выполнению инъекции препарата

ТРОМБОФОРС®

Подготовка к инъекции и техника подкожного введения

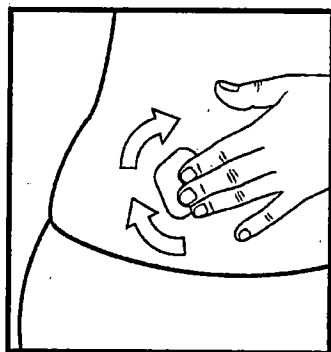
- 1. Тщательно вымойте руки с водой и мылом и высушите полотенцем.**
- 2. Извлеките предварительно заполненный шприц из пачки и проверьте, что:**
 - срок годности препарата не истек;
 - шприц не был вскрыт и не поврежден.
- 3. Примите положение «сидя» или «лежа».**

Выберите место в нижней части живота, исключая область примерно 5 см вокруг пупка.

Предпочтительно вводить препарат в правую и левую стороны передней брюшной стенки поочередно. Это поможет уменьшить дискомфорт в месте инъекции.

Если введение в нижнюю часть живота невозможно, обратитесь за советом к лечащему врачу или медицинской сестре. Недопустимо введение препарата в измененные участки кожного покрова (рубцы, кровоподтеки, раны).

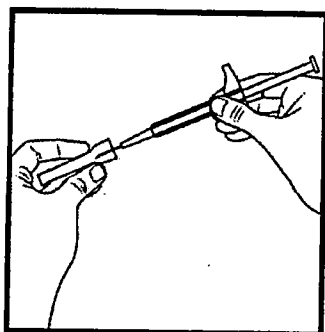
- 4. Обработайте место инъекции тампоном, смоченным спиртом.**



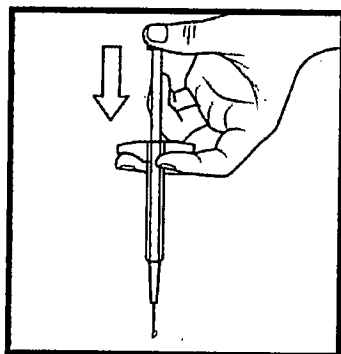
5. Снимите защитный колпачок, потянув его по прямой линии от защитного корпуса.

Выбросьте защитный колпачок.

Если объем раствора в шприце больше, чем необходимо для инъекции, Вы должны удалить избыток раствора **перед** проведением инъекции.



- держите шприц иглой вниз;
- осторожно надавливайте на поршень до тех пор, пока нижняя часть поршня не окажется на линии объема, назначенного врачом;



- излишки раствора необходимо выбросить;

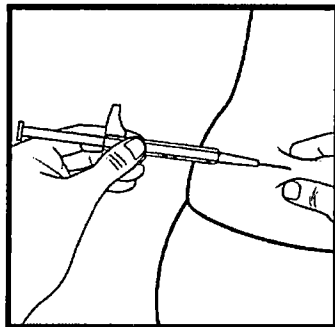
- теперь шприц готов к использованию.

Не прикасайтесь к игле после снятия колпачка и не допускайте контакта иглы с любыми поверхностями.

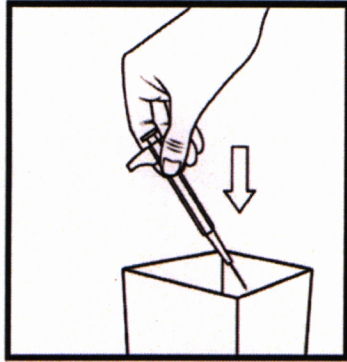
Вы можете заметить пузырьки воздуха в шприце. **Не пытайтесь удалять пузырьки воздуха перед инъекцией** – это может привести к потере части препарата.

6. **Аккуратно зажмите кожу для формирования складки.** Кожную складку необходимо удерживать большим и указательным пальцами до окончания введения препарата.
7. **Держите шприц крепко.** Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, на всю длину в зажатую складку кожи.
8. **Введите все содержимое шприца нажатием на поршень.**

Затем аккуратно удалите иглу и прижмите место инъекции тампоном, смоченным спиртом. Не следует растирать место введения препарата после инъекции.



9. **Утилизируйте использованный шприц в соответствии с обычной процедурой утилизации медицинских отходов.**



При применении препарата необходимо строго придерживаться рекомендаций, представленных в инструкции, а также указаний врача. При возникновении вопросов пациенту следует обратиться к врачу.

Руководитель группы регистрации ЛС
Отдела регистрации и регуляторных
отношений ООО «ПРОМОМЕД РУС»
(должность)



Т.А. Шварц
(И.О.Фамилия)