МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007721-271221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# ТРОМБОФОРС ФОРТЕ

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ТРОМБОФОРС ФОРТЕ

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**
Надропарин кальция

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения

**Состав**

на ампулу:

*Действующее вещество:*

Надропарин кальция - 19000 анти-Ха МЕ/мл (эквивалентно 190,0* 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* | | |
|---|---|---|---|
| | 11400/0,6 | 15200/0,8 | 19000/1,0 |
| | *Количество в ампуле* | | |
| Действующее вещество: Надропарин кальция, мг | 114,0 * | 152,0 * | 190,0* |
| Вспомогательное вещество: Вода для инъекций, мл | до 0,6 | до 0,8 | 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.

При курсовом лечении в период максимальной активности АЧТВ может быть удлинено до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное. Такая пролонгация отражает остаточный антикоагулянтный эффект надропарина

кальция.

***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.

Метаболизм

Метаболизм происходит в основном в печени (десульфатирование, деполимеризация).

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»).

Результаты исследования показали, что небольшое накопление надропарина может наблюдаться у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина более или равен 30 мл/мин и менее 50 мл/мин), следовательно, дозу препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ следует уменьшить на 25-33 % у таких пациентов, получающих его с целью лечения тромбоэмболий. Препарат ТРОМБОФОРС ФОРТЕ противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, с целью лечения данных состояний.

**Показания к применению**

- Лечение тромбозов и тромбоэмболий

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата
- Тромбоцитонения при применении надропарина кальция в анамнезе

- 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)
- Внутричерепное кровоизлияние
- Острый инфекционный эндокардит
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах.
- Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных)

**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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Пациенты с массой тела менее 40 кг (см. раздел «Особые указания»).

**Применение в период беременности и грудного вскармливания**

Фертильность

Нет данных о влиянии надропарина кальция на фертильность.

Беременность

Опыты на животных не показали тератогенного или фетотоксического эффектов надропарина кальция, тем не менее, в настоящее время имеются лишь ограниченные данные, касающиеся проникновения надропарина кальция через плаценту у человека. Поэтому применение препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ во время беременности не рекомендуется, кроме случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

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.

**Способ применения и дозы**

Для подкожного введения.

Препарат ТРОМБОФОРС ФОРТЕ не предназначен для внутримышечного введения.

При лечении препаратом ТРОМБОФОРС ФОРТЕ должен проводиться клинический мониторинг количества тромбоцитов.

При проведении спинальной/эпидуральной анестезии/спинномозговой пункции необходимо также ознакомиться со сведениями, представленными в разделе «Особые указания».

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов (НМГ), т.к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг). Вследствие чего недопустимо чередование препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой

именно препарат используется – ТРОМБОФОРС, раствор для подкожного введения, 9500 анти-Ха МЕ/мл или ТРОМБОФОРС ФОРТЕ, раствор для подкожного введения, 19000 анти-Ха МЕ/мл, т.к. это влияет на режим дозирования.

**Техника подкожного введения**

Предпочтительно вводить препарат в положении пациента «лежа», в подкожную ткань переднебоковой или заднебоковой поверхности брюшной стенки, поочередно с правой и левой стороны. Допускается введение в бедро. Иглу следует вводить перпендикулярно, а не под углом, в предварительно сформированную складку кожи, которую необходимо держать между большим и указательным пальцами до конца введения раствора. Не следует растирать место введения препарата после инъекции.

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

Рекомендуемый режим дозирования: подкожно 1 раз в день в течение 10 дней. Доза зависит от массы тела пациента и указана в таблице ниже (из расчета 171 анти-Ха МЕ/кг массы тела).

| **Масса тела пациента (кг)** | **Один раз в день, продолжительность 10 дней** | |
|---|---|---|
| | **Объем (мл)** | **Анти-Ха МЕ** |
| <50 | 0,4 | 7600 |
| 50-59 | 0,5 | 9500 |
| 60-69 | 0,6 | 11400 |
| 70-79 | 0,7 | 13300 |
| 80-89 | 0,8 | 15200 |
| ≥90 | 0,9 | 17100 |

Особые группы пациентов

*Дети в возрасте до 18 лет*

Препарат не рекомендуется применять у детей и подростков, т.к. к настоящему времени недостаточно данных об эффективности и безопасности, для определения дозы у пациентов младше 18 лет.

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Почечная недостаточность*

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 тромбоэмболии и кровотечений.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) доза должна быть снижена на 25 %. Препарат ТРОМБОФОРС ФОРТЕ противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Не проводилось специальных исследований для данной группы пациентов.

Дети

В настоящее время недостаточно клинических данных об эффективности и безопасности применения надропарина кальция у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение надропарина кальция 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 гипоальдостеронизмом, 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 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 ФОРТЕ.

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

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 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 препаратом;
- 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 ФОРТЕ 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 ФОРТЕ 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 ФОРТЕ 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;
- пациенты с массой тела менее 40 кг.

*Лабораторный мониторинг*

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

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/мм$^3$ (150 х 10$^9$/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.

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 больший 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 тромбоэмболии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Пациенты пожилого возраста*

Перед началом лечения препаратом ТРОМБОФОРС ФОРТЕ 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 АПФ, 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 НПВС, 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 элективное 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 24 часа между введением препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ 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 лечении венозных тромбоэмболий, а также при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе не рекомендуется совместное назначение препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ 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.

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 надропарин кальция для снижения риска тромбозов и эмболий у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца не рекомендуется.

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

Низкая масса тела

Перед началом лечения препаратом ТРОМБОФОРС ФОРТЕ 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 надропарина кальция не полностью оценены у пациентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м) 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 кальция у пациентов до 18 лет, в связи с чем назначение препарата ТРОМБОФОРС ФОРТЕ детям и подросткам не рекомендуется.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

**Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения, 19000 анти-Ха МЕ/мл.

По 0,6 мл (11400 анти-Ха МЕ), 0,8 мл (15200 анти-Ха МЕ), 1,0 мл (19000 анти-Ха МЕ) препарата в ампулы из нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла I гидролитического класса.

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

1 контурную ячейковую упаковку (2 ампулы) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

В каждую пачку вкладывают скарификатор ампульный.

При использовании ампул с насечкой, кольцом излома или точкой излома скарификатор ампульный не вкладывают.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец 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

E-mail: biohimic@biohimic.ru, www.biohimik.ru

**Организация, принимающая претензии потребителя**

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

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

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Руководитель отдела
регистрации и регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС» Т.В. Лютова