**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ТРОМБОЦИД**

**(THROMBOCID®)**

***Склад:***

*діюча речовина:* pentosan polysulfate sodium;

1 г гелю містить 15 мг пентозану полісульфату натрієвої солі;

*допоміжні речовини:* вода очищена, спирт ізопропіловий, триетаноламін, карбомер, олія розмаринова, олія гірської сосни, олія меліси.

**Лікарська форма.** Гель.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний гель з приємним запахом.

**Фармакотерапевтична група.**

Ангіопротектори. Засоби, що застосовуються при варикозному розширенні вен. Гепарин або гепариноїди для місцевого застосування. Пентозану полісульфат натрієвої солі.

Код ATХ C05B A04.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Системна дія пентозану полісульфату натрієвої солі на гемостаз відбувається за три етапи.

По-перше, препарат інгібує агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном або аденозиндифосфатом.

По-друге, пентозану полісульфату натрієва сіль впливає на згортання крові, головним чином завдяки AT III-незалежному пригніченню фактора згортання крові Xa, взаємодіє з фактором VIIIa та інгібує активацію фактора V. На відміну від гепарину, препарат чинить незначну дію на активність тромбіну.

По-третє, пентозану полісульфату натрієва сіль впливає на фібриноліз: вона вивільняє t-PA із ендотелію, активує фактор XII і модифікує продукцію фібрину. Ці ефекти стимулюють вивільнення тромбіну.

Крім того, пентозану полісульфату натрієва сіль чинить системну дію на метаболізм жирів, вивільняючи ліпопротеїнліпазу з клітин ендотелію та печінки і знижуючи рівень загального холестерину, загальних жирів і тригліцеридів в крові.

Механізм дії гепариноїду, пентозану полісульфату натрієвої солі, порівнянний з механізмом дії гепарину та інших речовин, подібних до гепарину.

Пентозану полісульфату натрієва сіль в результаті місцевої дії посилює капілярний кровообіг в уражених тканинах завдяки її фібринолітичній та антикоагулянтній активності. Пентозану полісульфату натрієва сіль чинить протизапальну дію, пригнічує гіалуронідазу, зменшує підвищену проникність судин в уражених тканинах і зменшує набряк. Ефірні олії виявляють додатковий спазмолітичний ефект і полегшують біль в ураженій ділянці.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

При підшкірному введенні пентозану полісульфату натрієва сіль швидко і майже повністю всмоктується. Однак при дозі 75 мг лікарський засіб піддається досить інтенсивному ефекту першого проходження.

При пероральному застосуванні пентозану полісульфату натрієва сіль швидко всмоктується, але лише в незначній мірі і піддається інтенсивному ефекту першого проходження. Ступінь всмоктування 3,3–3,5 % від використаної дози, що зріс приблизно до 11 % протягом тижня після багаторазового введення, був досягнутий при дозі 2–10 мг/кг 3Н-пентозану полісульфату натрієвої солі.

*Розподіл*

Дослідження на тваринах, яким внутрішньовенно вводили 3Н-пентозану полісульфату натрієву сіль, показали, що препарат взаємодіє з епітеліальними клітинами сечостатевого тракту і збагачується епітелієм судинної системи. Найвищі концентрації радіоактивності були виявлені в печінці і селезінці, тоді як в нирках, легенях, шкірі і кістковому мозку вони були набагато нижчими. Гістологічні дослідження підтвердили, що пентозану полісульфату натрієва сіль, подібно до гепарину, в основному поглинається клітинами ретикулогістоцитарної системи. Гамма-сцинтиграфія, проведена добровольцям після введення 125І пентозану полісульфату натрієвої солі, підтвердила, що препарат накопичується в печінці та селезінці. Він має незначну спорідненість з еритроцитами і не може перетнути плацентарний бар’єр.

*Метаболізм*

Пентозану полісульфату натрієва сіль метаболізується головним чином у печінці і селезінці, а також частково у нирках. Препарат спочатку десульфатується до пентозану і одночасно деполімеризується (в нирках) з утворенням низькомолекулярних фракцій пентозану полісульфату натрієвої солі, які також десульфатуються. І десульфатація, і деполімеризація є процесами, які можна насичувати шляхом збільшення дози.

*Виведення*

Через значну тропність до тканин, що накопичують пентозану полісульфату натрієву сіль, препарат спочатку дуже швидко виводиться з плазми. При внутрішньовенному введенні в дозах 1–100 мг період напіввиведення збільшується з 7 до 55 хвилин зі збільшенням насичення структур, що зберігають цю сполуку. Кінцевий період напіввиведення пентозану полісульфату натрієвої солі становить 24 години і не залежить від дози в клінічно значущому діапазоні доз.

*Екскреція*

Пентозану полісульфату натрієва сіль і її метаболіти виводяться головним чином нирками. Екскреція з жовчю має другорядне значення: після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 75 мг 3Н-пентозану полісульфату натрієвої солі було виявлено, що кумулятивна ниркова екскреція становить 27±3 % введеної дози, тоді як кумулятивна фекальна екскреція становить всього 4 ± 5 %.

*Ознаки, характерні для цього класу речовин*

Фармакокінетика пентозану полісульфату натрієвої солі еквівалентна фармакокінетиці гепарину та інших відповідних лікарських засобів аналогічної хімічної будови і з кількісної точки зору. Тобто накопичення пентозану полісульфату натрієвої солі в епітеліальних клітинах судин і в ретикулогістоцитарній системі є ознакою, характерною для цього класу речовин, а не тільки особливістю пентозану полісульфату натрієвої солі. Особливість пентозану полісульфату натрієвої солі відіграє ту ж ключову роль при застосуванні до гепарину та низькомолекулярних гепаринів.

*Біодоступність*

Внаслідок обширної метаболізації при першому проходженні рівень біодоступності пентозану полісульфату натрієвої солі є набагато нижчим її рівня абсорбції і становить близько 35 % після підшкірного введення 75 мг пентозану полісульфату натрієвої солі. Після багаторазового перорального прийому таблеток пентозану полісульфату натрієвої солі в дозі 700 мг на день рівень біодоступності через її низький рівень абсорбції і обширну метаболізацію при першому проходженні спочатку становить всього близько 0,4 % і збільшується приблизно до 3 % протягом двох тижнів. Після зовнішнього застосування рівень біодоступності пентозану полісульфату натрієвої солі аналогічний рівню біодоступності при пероральному застосуванні.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Місцеве симптоматичне лікування поверхневих тромбофлебітів.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до пентозану полісульфату натрієвої солі або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування лікарського засобу з гепарином або іншими антикоагулянтами може спричинити посилення їх антикоагулянтної дії.

***Особливості застосування.***

Лікарський засіб не слід наносити на відкриті рани.

З обережністю застосовувати особам літнього віку, особливо при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, зокрема тих, що впливають на процеси згортання крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

На даний час відсутня інформація або досвід застосування лікарського засобу у період вагітності або годування груддю.

Пентозану полісульфату натрієва сіль не проникає через плацентарний бар’єр.

Дослідження, проведені на тваринах, не надали доказів ембріотоксичного або фетотоксичного ефектів. Однак лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності.

Невідомо, чи проникає пентозану полісульфату натрієва сіль у грудне молоко, тому лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Гель наносять тонким шаром на уражені місця і прилеглі до них ділянки, злегка втираючи, 3 рази на день.

Тривалість курсу лікування встановлюють індивідуально, залежно від стану хворого, перебігу хвороби та досягнутого ефекту.

*Діти.*

Лікарський засіб не рекомендовано застосовувати дітям віком до 16 років.

***Передозування.***

*Симптоми інтоксикації, спричиненої передозуванням:*

Дотепер жодного випадку передозування не спостерігалося.

*Терапевтичні заходи у разі передозування:*

Антидотом пентозану полісульфату натрієвої солі є протаміну сульфат.

***Побічні реакції.***

Оцінка побічних реакцій ґрунтується на таких показниках частоти:

дуже часто (≥ 1/10);

часто (≥ 1/100 до < 1/10);

нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100);

рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1000);

дуже рідко (< 1/10 000);

невідомо (частоту не можна оцінити на основі наявних даних).

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини*

Дуже рідко: пухирці у місцях застосування, шкірні реакції, такі як відчуття тепла, свербіж, почервоніння, набряк у місцях застосування.

*Інші можливі побічні реакції*

Іноді можуть виникнути реакції гіперчутливості, сухість шкіри у місцях нанесення лікарського засобу.

Подібно до високо- та низькомолекулярних гепаринів, пентозану полісульфату натрієва сіль при внутрішньовенному, підшкірному або внутрішньом’язовому застосуванні може призвести до розвитку гепаринасоційованої тромбоцитопенії, що не залежить від застосованої дози. Хоча ця побічна реакція не пов’язана із місцевим застосуванням лікарського засобу, при її розвитку слід звернутися до лікаря.

***Термін придатності.***

5 років.

Термін придатності після першого розкриття туби – 6 місяців.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 40 г або 100 г гелю у тубі; по 1 тубі у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

Без рецепта.

**Виробник.**

бене-Арцнайміттель ГмбХ/

bene-Arzneimittel GmbH.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Хертеріхштрассе 1-3, 81479 Мюнхен, Німеччина/

Herterichstrasse 1-3, 81479 Munchen, Germany.

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ТРОМБОЦИД**

**(THROMBOCID®)**

***Состав:***

*действующее вещество:* pentosan polysulfate sodium;

1 г геля содержит 15 мг пентозана полисульфата натриевой соли;

*вспомогательные вещества:* вода очищенная, спирт изопропиловый, триэтаноламин, карбомер, масло розмариновое, масло горной сосны, масло мелиссы.

**Лекарственная форма.** Гель.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный бесцветный гель с приятным запахом.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Ангиопротекторы. Средства, применяемые при варикозном расширении вен. Гепарин или гепариноиды для местного применения. Пентозана полисульфат натриевой соли.

Код ATХ C05B A04.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакодинамика.*

Системное действие пентозана полисульфата натриевой соли на гемостаз происходит в три этапа.

Во-первых, препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном или аденозиндифосфатом.

Во-вторых, пентозана полисульфата натриевая соль влияет на свертывание крови, главным образом благодаря AT III-независимому угнетению фактора свертываемости крови Xa, взаимодействует с фактором VIIIa и ингибирует активацию фактора V. В отличие от гепарина, препарат оказывает незначительное действие на активность тромбина.

В-третьих, пентозана полисульфата натриевая соль влияет на фибринолиз: она высвобождает t-PA из эндотелия, активирует фактор XII и модифицирует продукцию фибрина. Эти эффекты стимулируют высвобождение тромбина.

Кроме того, пентозана полисульфата натриевая соль оказывает системное действие на метаболизм жиров, высвобождая липопротеинлипазу из клеток эндотелия и печени и снижая уровень общего холестерина, общих жиров и триглицеридов в крови.

Механизм действия гепариноида, пентозана полисульфата натриевой соли, сравним с механизмом действия гепарина и других веществ, подобных гепарину.

Пентозана полисульфата натриевая соль в результате местного действия усиливает капиллярное кровообращение в пораженных тканях благодаря ее фибринолитической и антикоагулянтной активности. Пентозана полисульфата натриевая соль оказывает противовоспалительное действие, подавляет гиалуронидазу, уменьшает повышенную проницаемость сосудов в пораженной ткани и уменьшает отек. Эфирные масла оказывают дополнительно спазмолитический эффект и облегчают боль в пораженном участке.

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция*

При подкожном введении пентозана полисульфата натриевая соль быстро и почти полностью всасывается. Однако при дозе 75 мг лекарственное средство подвергается достаточно интенсивному эффекту первого прохождения.

При пероральном применении пентозана полисульфата натриевая соль быстро всасывается, но лишь в незначительной степени и подвергается интенсивному эффекту первого прохождения. Степени всасывания 3,3–3,5% от использованной дозы, которые выросли примерно до 11% в течение недели после многократного введения, были достигнуты при дозе 2–10 мг/кг 3Н-пентозана полисульфата натриевой соли.

*Распределение*

Исследования на животных, которым внутривенно вводили 3Н-пентозана полисульфата натриевую соль, показали, что препарат взаимодействует с эпителиальными клетками мочеполового тракта и обогащается эпителием сосудистой системы. Самые высокие концентрации радиоактивности были обнаружены в печени и селезенке, тогда как в почках, легких, коже и костном мозге они были гораздо ниже. Гистологические исследования подтвердили, что пентозана полисульфата натриевая соль, подобно гепарину, в основном поглощается клетками ретикулогистиоцитарной системы. Гамма-сцинтиграфия, проведенная добровольцам после введения 125І пентозана полисульфата натриевой соли, подтвердила, что препарат накапливается в печени и селезенке. Он имеет незначительное родство с эритроцитами и не может пересечь плацентарный барьер.

*Метаболизм*

Пентозана полисульфата натриевая соль метаболизируется главным образом в печени и селезенке, а также частично в почках. Препарат сначала десульфатируется до пентозана и одновременно деполимеризуется (в почках) с образованием низкомолекулярных фракций пентозана полисульфата натриевой соли, которые также десульфатируются. И десульфатация, и деполимеризация являются процессами, которые можно насыщать путем увеличения дозы.

*Выведение*

Из-за значительной тропности к тканям, накапливающим пентозана полисульфата натриевую соль, препарат сначала очень быстро выводится из плазмы. При внутривенном введении в дозах 1–100 мг период полувыведения увеличивается с 7 до 55 минут с увеличением насыщения структур, сохраняющих это соединение. Конечный период полувыведения пентозана полисульфата натриевой соли составляет 24 часа и не зависит от дозы в клинически значимом диапазоне доз.

*Экскреция*

Пентозана полисульфата натриевая соль и ее метаболиты выводятся главным образом почками. Экскреция с желчью имеет второстепенное значение: после 30-минутной внутривенной инфузии 75 мг 3Н-пентозана полисульфата натриевой соли было обнаружено, что кумулятивная почечная экскреция составляет 27±3% введенной дозы, тогда как кумулятивная фекальная экскреция составляет всего 4±5%.

*Признаки, характерные для этого класса веществ*

Фармакокинетика пентозана полисульфата натриевой соли эквивалентна фармакокинетике гепарина и других соответствующих лекарственных средств аналогичного химического строения и с количественной точки зрения. То есть накопление пентозана полисульфата натриевой соли в эпителиальных клетках сосудов и в ретикулогистоцитарной системе является признаком, характерным для этого класса веществ, а не характерной особенностью пентозана полисульфата натриевой соли. Особенность пентозана полисульфата натриевой соли играет ту же ключевую роль при применении гепарина и низкомолекулярных гепаринов.

*Биодоступность*

В результате обширной метаболизации при первом прохождении уровень биодоступности пентозана полисульфата натриевой соли намного ниже ее уровня абсорбции и составляет около 35% после подкожного введения 75 мг пентозана полисульфата натриевой соли. После многократного перорального приема таблеток пентозана полисульфата натриевой соли в дозе 700 мг на день уровень биодоступности из-за ее низкого уровня абсорбции и обширной метаболизации при первом прохождении сначала составляет всего около 0,4 % и увеличивается примерно до 3 % в течение двух недель. После наружного применения уровень биодоступности пентозана полисульфата натриевой соли аналогичный уровню биодоступности при пероральном применении.

**Клинические характеристики.**

***Показания.***

Местное симптоматическое лечение поверхностных тромбофлебитов.

***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к пентозана полисульфата натриевой соли или к какому-либо другому компоненту лекарственного средства.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Одновременное применение лекарственного средства с гепарином или другими антикоагулянтами может вызвать усиление их антикоагулянтного действия.

***Особенности применения.***

Лекарственное средство не следует наносить на открытые раны.

С осторожностью применять лицам пожилого возраста, особенно при одновременном применении других лекарственных средств, в частности тех, которые влияют на процессы свертывания крови.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

В настоящее время отсутствует информация или опыт применения лекарственного средства в период беременности или кормления грудью.

Пентозана полисульфата натриевая соль не проникает через плацентарный барьер. Исследования, проведенные на животных, не предоставили доказательств эмбриотоксического или фетотоксического эффектов. Тем не менее лекарственное средство не следует применять в период беременности.

Неизвестно, проникает ли пентозана полисульфата натриевая соль в грудное молоко, поэтому лекарственное средство не следует применять в период кормления грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Лекарственное средство не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

***Способ применения и дозы.***

Гель наносят тонким слоем на пораженные участки и прилегающие к ним области, слегка втирая, 3 раза в день.

Длительность курса лечения определяют индивидуально, в зависимости от состояния больного, течения болезни и достигнутого эффекта.

*Дети.*

Лекарственное средство не рекомендуется применять детям в возрасте до 16 лет.

***Передозировка.***

*Симптомы интоксикации, вызванной передозировкой:*

До сих пор ни одного случая передозировки не наблюдалось.

*Терапевтические меры в случае передозировки:*

Антидотом пентозана полисульфата натриевой соли является протамина сульфат.

***Побочные реакции.***

Оценка побочных реакций основывается на таких показателях частоты:

очень часто (≥ 1/10);

часто (≥ 1/100 до <1/10);

нечасто (≥ 1/1000 до <1/100);

редко (≥ 1/10 000 до <1/1000);

очень редко (<1/10 000)

неизвестно (частоту нельзя оценить по имеющимся данным).

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Очень редко: пузырьки в местах применения, кожные реакции, такие как ощущение тепла, зуд, покраснение, отек в местах применения.

*Другие возможные побочные реакции*

Иногда могут возникнуть реакции гиперчувствительности, сухость кожи в местах нанесения препарата.

Подобно высоко- и низкомолекулярным гепаринам, пентозана полисульфата натриевая соль при внутривенном, подкожном или внутримышечном применении может привести к развитию гепаринассоциированной тромбоцитопении, которая не зависит от принятой дозы. Хотя эта побочная реакция не связана с местным применением препарата, при ее развитии следует обратиться к врачу.

**Срок годности.**

5 лет.

Срок годности после первого вскрытия тубы – 6 месяцев.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 40 г или 100 г геля в тубе; по 1 тубе в картонной коробке.

**Категория отпуска.**

Без рецепта.

**Производитель.**

бене-Арцнаймиттель ГмбХ/

bene-Arzneimittel GmbH.

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Хертерихштрассе 1-3, 81479 Мюнхен, Германия/

Herterichstrasse 1-3, 81479 Munchen, Germany.