

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “15” __11__
№ N017975, N017978, N017979 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Клексан®

Саудалық атауы

Клексан®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Натрий эноксапарині

Дәрілік түрі

Инъекцияға арналған 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл, 6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл, 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл ерітінді, инені қорғау жүйесі бар алдын ала толтырылған бір дозалық шприцтерде.

Құрамы

Бір шприцтің ішінде

белсенді зат – натрий эноксапарині 40 мг (4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл доза үшін), 60 мг (6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл доза үшін), 80 мг (8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл доза үшін)

қосымша заттар – инъекцияға арналған су.

*Натрий эноксапарині – бұл шошқа ішегінің шырышты қабығынан алынған гепариннің бензил эфирін сілтілік деполимеризациялау жолымен алынған биологиялық зат

Сипаттамасы

Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы

Қан және қан түзу ағзалары. Тромбозға қарсы препараттар. Гепарин тобы. Эноксапарин.

АТХ коды В01АВ05

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Эноксапариннің фармакокинетикалық параметрлері препараттың тері астына бір реттік және қайталап енгізулерінен кейін және бір реттік вена ішілік инъекциясынан соң ұсынылған дозаларында (валидацияланған амидолитикалық әдістер) плазмадағы анти-Х және анти-Па белсенділігінің уақытша динамикасы негізінде бағаланды. Анти-Ха және анти-Па фармакокинетикалық белсенділігін сандық анықтау валидацияланған амидолитикалық әдістермен жүргізілді.

Биожетімділігі

Тері астына енгізгеннен кейін эноксапарин тез және толық дерлік сіңеді (100% жуық). Әртүрлі дозалары мен дәрілік түрлері және әртүрлі сызбалары қолданылуы мүмкін. Анти-Ха белсенділіктің плазмадағы орташа ең жоғарғы деңгейі тері астына енгізуден кейін 3-5 сағаттан кейін байқалады және 2 000 ХБ, 4 000 ХБ, 100 ХБ/кг және 150 ХБ/кг (20 мг, 40 мг, 1 мг/кг және 1.5 мг/кг) дозаларын бір рет тері астына енгізуден кейін сәйкесінше шамамен 0.2, 0.4, 1.0 және 1.3 анти-Ха ХБ/мл жетеді.

3 000 ХБ (30 мг) венаішілік болжос, содан кейін дереу 100 ХБ/кг (1 мг/кг) тері астына әр 12 сағат сайын енгізілді, анти-Ха белсенділіктің 1.16 ХБ/мл (n=16) бастапқы ең жоғарғы деңгейін және орташа экспозициясын берді, ол тепе-теңдік күйдегі 88% деңгейге сәйкес келді. Тепе-теңдік күйге емдеудің екінші күнінде жетеді.

Ұсынылатын дозалар шегінде эноксапарин фармакокинетикасы дозаға тәуелді. Жекеше және жекешеаралық ауытқымалылығы төмен. Тері астына қайталап енгізулерден кейін препарат жинақталмайды.

Тері астына қайталап енгізуден кейін натрий эноксапарині тәулігіне 1 рет 4 000 ХБ (40 мг) және тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозада дені сау еріктілерде тепе-теңдік күйіне 2-ші күні жетеді, бұл кезде экспозиция коэффициенті бір рет енгізуге қарағанда орта есеппен 15% жоғары.

Тері астына тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) қайталап енгізуден кейін тепе-теңдік күйіне 3-4 күннен кейін жетеді, орташа экспозициясы бір рет енгізуден кейінгіге қарағанда шамамен 65% жоғары, ал ең жоғарғы және ең төменгі концентрацияларының орташа мәндері, сәйкесінше, шамамен 1,2 және 0,52 ХБ/мл құрайды.

Енгізілген көлемі және 100-200 мг/мл диапазонынан асатын дозалар концентрациясы дені сау еріктілерде фармакокинетикалық параметрлерге ықпал етпейді.

Натрий эноксапаринінің фармакокинетикасы көрсетілген дозалау режимдерінде дозаға тәуелді сипатта болады.

Пациенттер топтарының ішіндегі немесе арасындағы ауытқымалылығы төмен. Тері астына қайталап енгізулерден кейін препарат жинақталмайды.

Тері астына енгізгеннен кейін қан плазмасындағы анти-Па белсенділігі шамамен анти-Ха белсенділігінен 10 есе төмен. Анти -Па белсенділігінің орташа ең жоғарғы деңгейі тері астына енгізуден кейін шамамен 3-4 сағаттан соң байқалады және тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) және тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозасын қайталап енгізгенде сәйкесінше 0,13 ХБ/мл және 0.19 ХБ/мл-ге жетеді.

Таралуы

Натрий эноксапарині анти-Ха белсенділігінің таралу көлемі шамамен 4,3 литр құрайды және қан көлеміне жақындайды.

Метаболизмі

Натрий эноксапарині, көбінесе, бауырда метаболизденеді (төмен молекулалы, биологиялық белсенділігі өте төмен заттарды түзе отырып десульфаттану және/немесе деполимеризациялану).

Шығарылуы

Натрий эноксапарині клиренсі төмен препарат болып табылады. 150 ХБ /кг (1.5 мг/кг) дозада 6 сағат бойы вена ішіне енгізуден кейін плазмада анти-Ха клиренсінің орташа мәні 0,74 л/сағатты құрайды.

Эноксапаринге теріастылық бір реттік дозадан кейін 4 сағатқа жуық және препаратты көп рет дозалағаннан кейін 7 сағатқа жуық жартылай шығарылу кезеңімен монофазалы шығарылу тән. Эноксапарин және оның метаболиттері бүйрек арқылы (қанықпайтын механизм) және өтпен шығарылады. Анти-Ха белсенділігі бар фрагменттердің бүйректік клиренсі енгізілген дозаның 10%-ға жуығын, ал белсенді және белсенді емес компоненттерінің жалпы бүйректік экскрециясы енгізілген дозаның 40%-ын құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Популяциялар бойынша фармакокинетикасын талдау нәтижелеріне сәйкес, егде жастағы пациенттерде бүйректің қалыпты функциясы сақталғанда натрий эноксапаринінің кинетикалық бейінінің жасырақ пациенттердегі фармакокинетикасынан айырмашылығы жоқ.

Алайда, жас ұлғайғанда бүйрек функциясы нашарлайтыны белгілі болғандықтан, егде жастағы пациенттерде натрий эноксапаринінің шығарылуы төмендеуі мүмкін.

Бауыр функциясының бұзылуы

Асқынған циррозы бар, тәулігіне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринімен ем алған пациенттерде жүргізілген зерттеуде, ең жоғарғы анти-Ха белсенділіктің төмендеуі бауыр функциясы бұзылуының ауырлығы артуымен (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша бағалау) байланысты болды. Бұл төмендеу негізінен бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде АТШ синтезінің төмендігі салдарынан АТШ деңгейінің төмендеуінен туындады.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Плазмадағы анти-Ха клиренсі және креатинин клиренсі арасында тепе-теңдік күйінде дозаға тәуелділік байқалды, ол бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде натрий эноксапарині клиренсінің төмендеуін көрсетеді. Фармакокинетикалық қисық астындағы аудан ұсынған анти-Ха белсенділік, тепе-теңдік күйінде тәулігіне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) қайталанған теріастылық дозалардан кейін бүйрек функциясының жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) және орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) бұзылуында аздап ұлғайды. Бүйрек функциясының ауыр

бұзылуы бар (креатинин клиренсі <30 мл/мин) пациенттерде тепе-теңдік күйінде фармакокинетикалық қисық астындағы аудан тәулігіне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) қайталанған теріастылық дозалардан кейін орта есеппен 65%-ға ұлғайған.

Гемодиализдегі науқастар

Натрий эноксапаринінің фармакокинетикасы бір реттік вена ішілік 25 ХБ, 50 ХБ немесе 100 ХБ/кг (0.25, 0.50 немесе 1.0 мг/кг) дозадан кейін бақылау тобындағы фармакокинетикаға сәйкес келетіні анықталды, алайда фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы бақылау тобындағыдан екі есе жоғары болды.

Дене салмағы

Тері астына тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) қайталанған дозадан кейін, анти-Ха белсенділіктің орташа фармакокинетикалық қисық астындағы ауданы артық дене салмағы жоқ бақылау тобындағы субъектілермен салыстырғанда артық дене салмағы бар (ДСИ 30-48 кг/м²) дені сау еріктілерде тепе-теңдік күйде аздап жоғарылады, ал бұл кезде плазмадағы анти-Ха белсенділіктің ең жоғарғы деңгейі ұлғайған жоқ. Артық дене салмағы бар субъектілерде препаратты тері астына енгізген кезде клиренсі (дене салмағын ескеріп түзетілген) сәл азырақ.

Егер науқастың дене салмағын ескеріп дозаға түзету енгізбесе, онда 4 000 ХБ (40 мг) натрий эноксапаринін тері астына бір рет енгізуден кейін анти-Ха белсенділік дене салмағы қалыпты бақылау субъектілерімен салыстырғанда дене салмағы төмен (45 кг-ден аз) әйелдерде 52% жоғары және дене салмағы төмен (57 кг-ден аз) еркектерде 27% жоғары болады.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер

Натрий эноксапарині мен тромболитиктерді бірге қолданған кезде олардың арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер анықталған жоқ.

Фармакодинамикасы

Эноксапарин – бұл орташа молекулалық салмағы 4500 дальтон болатын төмен молекулалы гепарин, онда стандартты гепариннің тромбозға қарсы және антикоагулянттық әсерлері өзара байланыспаған. Дәрілік субстанция –натрий тұзы. Тазартылған жүйеде *in vitro* натрий эноксапарині анти-Ха немесе антитромбиндік белсенділікке қарағанда (шамамен 28 ХБ/мл) 3,6 арақатынасында жоғары анти-Ха белсенділікке ие. Бұл антикоагулянттық белсенділік антитромбин III (АТ-III) арқылы әсер етіп, адамдарда антикоагулянттық белсенділікті қамтамасыз етеді.

Анти-Ха/Па белсенділіктен басқа, дені сау субъектілер мен пациенттерде де, жануарлар модельдерінде де натрий эноксапаринінің қосымша антикоагулянттық және қабынуға қарсы қасиеттері де анықталған.

Бұл VIIa факторы сияқты басқа ұю факторларының АТ-III-тәуелді тежелуін, тіндік фактор жолының эндогендік тежегішінің (ТФЖТ) босап шығуының белсенділенуін, сондай-ақ Виллебранд факторының тамырлар эндотелиінен қан ағымына босап шығуының төмендеуін қамтиды. Бұл факторлар жалпы алғанда натрий эноксапаринінің антикоагулянттық әсерін қамтамасыз етеді.

Профилактикалық дозаларында натрий эноксапарині ішінара белсенділенген тромбопластин уақытына (ІБТУ) айтарлықтай ықпалын тигізбейді. Емдік дозаларында ІБТУ белсенділігінің жоғарғы шегінде бақылану уақытынан 1,5-2,2 есе ұзаруы мүмкін.

Қолданылуы

- орташа немесе жоғары қауіпті хирургиялық араласулар кезіндегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы, атап айтқанда онкологиялық операцияны қоса, ортопедиялық немесе жалпы хирургиялық операцияны бастан өткерген пациенттерде

- мыналарды қамтитын жедел аурулары бар терапиялық пациенттердегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы:

- жедел жүрек жеткіліксіздігі
- жедел тыныс алу жеткіліксіздігі
- ауыр инфекциялық немесе ревматизмдік аурулар
- вена тромбоэмболиясының қаупі жоғарылаған кездегі қозғалғыштықтың төмендеуі

- тромболитикалық дәрімен немесе хирургиялық жолмен емдеу қажет болатын ӨАТЭ қоспағанда, өкпе артериясының тромбоэмболиясымен (ӨАТЭ) біріккен тереңдегі веналар тромбозын (ТВТ) емдеуде

- гемодиализ кезіндегі жасанды қанайналым жағдайында тромб түзілуінің профилактикасы үшін

Жедел коронарлық синдромда:

- тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз жедел миокард инфарктісін ацетилсалицил қышқылымен біріктіріп емдеуде

- ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеуде, оның ішінде дәрі-дәрмектік немесе кейіннен тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) көмегімен емдеуге жататын пациенттерде

Қолдану тәсілі және дозалары

Дозалануы

Орташа немесе жоғары қауіпті хирургиялық араласулар кезіндегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы

- Тромб түзілуінің орташа қаупі бар пациенттерге натрий эноксапаринінің ұсынылатын дозасы тері астына тәулігіне бір рет 2 000 ХБ (20 мг) құрайды. Қауіптілігі орташа хирургияда 2 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапаринімен емнің операцияға дейін басталуының (хирургиялық араласудан 2 сағат бұрын) тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденген. Орташа қауіптегі пациенттерде натрий эноксапаринімен емдеуді сауығу статусына (қозғалыс функциясына) қарамастан кемінде 7-10 күн бойы демеп тұру керек. Профилактиканы пациенттің қозғалыс белсенділігі едәуір жақсарғанға дейін жалғастыру қажет.

- Тромб түзілуінің жоғары қаупі бар пациенттерге ұсынылатын дозасы тері астына тәулігіне 1 рет 4 000 ХБ (40 мг) құрайды, хирургиялық араласудан 12 сағат бұрын бастаған дұрыс. Натрий эноксапаринімен операцияға

дейінгі профилактикалық емдеуді операция алдында 12 сағаттан ерте бастау қажет болған жағдайда (мысалы, кейінге қалдырылған ортопедиялық операцияны күткен жоғары қауіптегі пациент), соңғы инъекция операцияға 12 сағат қалған уақыттан кешіктірмей енгізілуі тиіс және инъекциялар операциядан кейін 12 сағаттан соң қайта жаңғыртылады.

- Ірі ортопедиялық операцияны бастан өткерген пациенттер үшін, тромбоздардың 5 аптаға дейінгі ұзартылған профилактикасы ұсынылған.
- Вена тромбоэмболиясының жоғары қаупі бар, қатерлі жана түзілімдерге байланысты құрсақ қуысының ағзаларына немесе жамбас ағзаларына операция жасатқан пациенттер үшін, тромбоздардың 4 аптаға дейінгі ұзартылған профилактикасы ұсынылған.

Терапиялық пациенттердегі вена тромбоэмболиясы ауруларының профилактикасы

Натрий эноксапаринінің ұсынылатын дозасы 4 000 ХБ (40 мг) құрайды, тәулігіне 1 рет теріастылық инъекция жолымен енгізіледі.

Натрий эноксапаринімен емдеу сауығу статусына (қозғалыс функциясына) қарамастан кем дегенде 6-14 күнге тағайындалады. Қазіргі сәтте 14 күннен аса жүргізілетін профилактикалық емге қатысты тиімділік пен қауіпсіздік жөнінде деректер жоқ.

Өкпе артериясының тромбоэмболиясымен (ӨАТЭ) біріккен тереңдегі веналар тромбозын (ТВТ) емдеу

Натрий эноксапарині тері астына тәулігіне бір рет 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозада немесе тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозада енгізіледі.

Режимді дәрігер тромбоэмболиялық асқынулар қаупіне және қан кету қаупіне баға беруді қоса, жеке баға беру негізінде таңдауы тиіс. Вена тромбоэмболиясының қайталану қаупі төмен, асқынуларсыз пациенттерге 150 ХБ/кг (1.5 мг/кг) дозаны тағайындау керек, ол тәулігіне бір рет енгізіледі. Барлық басқа пациенттерге (сондай-ақ семіздігі, симптоматикалық ӨАТЭ, қатерлі жаңа түзілімдері, қайталанған вена тромбоэмболиясы немесе проксимальді тромбозы (мықын венасының тромбозы барларға) 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозаны тағайындау керек, ол тәулігіне екі рет енгізіледі. Емдеу ұзақтығы 10 күннен аспауы тиіс. Қажет болғанда пероральді антикоагулянттық емді бастау керек.

Гемодиализ кезіндегі тромб түзілуінің профилактикасы

Натрий эноксапаринінің ұсынылатын дозасы 100 ХБ/кг (1 мг/кг) құрайды. Қан кетудің даму қаупі жоғары гемодиализдегі пациенттерде доза 50 ХБ/кг (0.5 мг/кг) (тамыр арқылы қосарлы енгізу жолы) немесе 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) (тамыр арқылы бір енгізу жолы) дейін төмендетілуі тиіс.

Гемодиализ кезінде натрий эноксапаринін диализ сеансы басталғанда диализдік контурдың артериялық желісіне енгізеді. Әдетте бұл доза 4 сағатқа созылатын гемодиализ сеанстары үшін ғана тиімді. Дегенмен фибрин сақиналары анықталған кезде, мысалы, әдеттегіден ұзағырақ

сеанстан кейін, тағы да 50-100 ХБ/кг (0.5-1 мг/кг) дозаны тағайындауға болады. Натрий эноксапаринін гемодиализ сессиясы кезінде де профилактика немесе емдеу үшін қолданған пациенттер бойынша деректер жоқ.

Жедел коронарлық синдром: тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу және ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу

Тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу үшін ұсынылатын доза 100 ХБ/кг (1 мг/кг) эноксапаринді құрайды, ол тері астына тәулігіне екі рет 12 сағатық аралықпен антитромбоцитарлық еммен біріктіріп енгізіледі.

Емдеуді кем дегенде 2 тәулік бойы демеп тұру және клиникалық тұрақтануға дейін жалғастыру керек. Ұсынылатын ем ұзақтығы 2-ден 8 күнге дейін.

Қарсы көрсетілімдері жоқ барлық пациенттерге бастапқы пероральді қанықтыратын 150-300 мг дозада (бұдан бұрын ацетилсалицил қышқылын алмаған пациенттерде) және күніне 75-325 мг демеуші дозада ұзақ мерзімге, емдеу стратегиясына байланыссыз ацетилсалицил қышқылымен емдеуді бастау ұсынылады.

ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу үшін ұсынылатын натрий эноксапаринінің дозасы бір реттік венаішілік болуы 3 000 ХБ (30 мг) плюс 100 ХБ/кг (1 мг/кг) теріастылық доза болып табылады, содан кейін тері астына 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дозаны әр 12 сағат сайын енгізеді (ең жоғарғысы 10 000 ХБ (100 мг) алғашқы екі теріастылық дозалардың әрқайсысына). Қарсы көрсетілімдері жоқ болғанда бір мезгілде пероральді ацетилсалицил қышқылы түрінде (тәулігіне бір рет 75 мг-325 мг) тиісті антитромбоцитарлық емді тағайындау қажет. Ұсынылатын емдеу ұзақтығы – 8 күн немесе ауруханаға 8 күннен аз жатқызған кезде пациент стационардан шығарылғанға дейін. Эноксапариннің алғашқы дозасын фибринолитикалық ем басталардан 15 минут бұрын және 30 минуттан кейін кез келген уақытта енгізу керек.

Тері арқылы коронарлық араласым жүргізілген пациенттер:

- егер эноксапариннің соңғы теріастылық инъекциясы баллонды үрлеудің алдында 8 сағаттан аз уақыт бұрын енгізілген болса, қосымша инъекция қажет емес

- егер соңғы теріастылық инъекция сәтінен баллонды толтырғанға дейін 8 сағаттан артық уақыт өтсе, 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг) натрий эноксапаринін вена ішіне болуы енгізу қажет.

Педиатрияда қолдану

Натрий эноксапаринінің балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған

Егде жастағы пациенттерге

ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінен басқа барлық көрсетілімдер бойынша, егер бүйрек функциясы бұзылмаса, егде жастағы пациенттер үшін дозаны азайтудың қажеттілігі жоқ.

75 жастан асқан егде жастағы пациенттерде ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу үшін бастапқы вена ішілік болуы инъекцияны енгізуге болмайды. 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) бастапқы доза әр 12 сағат сайын тері астына енгізілуі тиіс (тек алғашқы екі теріастылық дозалар үшін көп дегенде 7500 ХБ (75 мг), содан кейін қалған дозалар үшін тері астына 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) енгізеді).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер үшін деректер шектеулі, препаратты мұндай пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Натрий эноксапарині бүйрек ауруының терминальді сатысындағы (креатинин клиренсі <15 мл/мин) пациенттерге ұсынылмайды, себебі бұл популяцияда, гемодиализ жүргізу кезіндегі тромб түзілуінің профилактикасы бойынша деректерден басқа деректер жоқ.

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар (креатинин клиренсі 15-30 мл/мин) пациенттер үшін препаратты дозалау кестесі:

Көрсетілімдер	Дозалау режимі
Вена тромбоэмболиялық ауруының профилактикасы	2 000 ХБ (20 мг) тәулігіне бір рет тері астына
Тереңдегі веналар тромбозын және өкпе артериясының тромбо-эмболиясын емдеу	100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тәулігіне бір рет тері астына
Тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу	100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тәулігіне бір рет тері астына
ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу (75 жастан кіші пациенттер)	1 x 3 000 ХБ (30 мг) венаішілік болуы плюс 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына және содан кейін 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына әр 24 сағат сайын
ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу (75 жастан асқан пациенттер)	Венаішілік болуысыз, 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына және содан кейін 100 ХБ/кг (1 мг/кг) дене салмағына тері астына әр 24 сағат сайын

Ұсынылған дозалау режимінің гемодиализ жағдайларына қатысы жоқ.

Бүйрек функциясының орташа және жеңіл дәрежеде бұзылуы

Бүйрек функциясының орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) және жеңіл дәрежеде бұзылуы бар (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) пациенттерге дозаны түзету қажет етілмейтініне қарамастан, мұқият клиникалық бақылау ұсынылады.

Қолдану тәсілі

Клександы бұлшықет ішіне қолдануға тыйым салынады.

Хирургиялық операциядан кейінгі вена тромбозының профилактикасы, ТВТ және ӨАТЭ, тұрақсыз стенокардияны және ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу үшін Клександы тері астына енгізеді.

– ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісінде емдеуді бір венаішілік болюсті инъекциядан бастау керек, одан кейін дереу теріастылық инъекцияны орындайды

- гемодиализ жүргізген кезде экстракорпоральді қанайналым жүйесінде тромб түзілуінің алдын алу үшін препарат диализдік контурдың артериялық желісі арқылы енгізіледі.

Алдын ала толтырылған бір реттік шприц дереу пайдалануға дайын.

• *Тері астына енгізу:*

- Клексан[®] препаратының инъекциясын науқастың жатқан күйінде, тері астына терең орындаған дұрыс.

Алдын ала толтырылған шприцтерді пайдаланған жағдайда препараттың азаюын болдырмау үшін инъекция алдында шприцтен ауа көпіршігін шығармау керек. Көзге көрінетін препарат мөлшері пациенттің дене салмағына қарай түзетуді қажет еткен кезде, енгізер алдында препараттың артық мөлшерін алып тастап, қажетті көлемге жету үшін градусқа бөлінген алдын ала толтырылған шприцтерді пайдалану қажет. Кейбір жағдайларда шприцтегі бөліктер есебінен дәлме-дәл дозаға жету мүмкін емес екеніне назар аударыңыз, және мұндай жағдайда көлемін жақын бөлікке дейін дөңгелектейді.

Инъекцияларды іштің біресе сол жақ, біресе оң жақ алдыңғы бүйірдегі немесе артқы бүйірдегі қабырғасына кезек енгізеді. Инені бүкіл ұзындығын қолдың сұқ саусағы мен бас бармағының арасына қысқан терінің қатпарына перпендикуляр енгізген жөн. Бүкіл инъекция бойында терінің осы бөлігін саусақтармен қысып тұру қажет. Енгізуден кейін инъекция орнын ысқылауға болмайды.

Автоматты қорғаныс жүйесімен жабдықталған алдын ала толтырылған шприцтер жөнінде ескертпе: Қорғаныс жүйесі инъекцияның соңында іске қосылады. Өз бетінше енгізген жағдайда пациент осы дәрілік заттың қаптамасына салынған қолдану жөніндегі нұсқаулықта көрсетілген нұсқауларды қадағалауы тиіс.

• *Венаішілік (болюсті) инъекция (тек қана ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісіндегі көрсетілім үшін):*

ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі кезінде емдеуді бір венаішілік болюсті инъекциядан бастау керек, одан кейін дереу теріастылық инъекцияны орындайды.

Венаішілік инъекция үшін көп дозалық құтыны, не болмаса алдын ала толтырылған шприцті пайдалануға болады.

Натрий эноксапаринін тамшылатқыш арқылы енгізу керек. Оны басқа дәрілік препараттармен араластыруға немесе бір мезгілде енгізуге болмайды. Натрий эноксапаринінің басқа дәрілік препараттармен араласу

мүмкіндігін болдырмау үшін, дәрілік препараттың арнасын тазалау үшін натрий эноксапаринін венаішілік болысті инъекциялау алдында немесе одан кейін венаішілік енгізу жолын физиологиялық ерітіндімен немесе декстроза ерітіндісімен жақсылап шаю керек. Натрий эноксапаринін кәдімгі физиологиялық ерітіндімен (0.9%) немесе 5% декстроза ерітіндісімен қауіпсіз енгізуге болады.

- Бастапқы 3 000 ХБ (30 мг) болыс

Бастапқы 3 000 ХБ (30 мг) болысті енгізу үшін алдын ала натрий эноксапаринімен толтырылған градуирленген шприцті алып, артық көлемін шығарып тастаңыз және шприцте тек қана 3 000 ХБ (30 мг) қалдырыңыз. Енді 3 000 ХБ (30 мг) дозаны тамшылатқышқа тікелей енгізуге болады.

- Соңғы теріастылық енгізу баллонды үрлегенге дейін 8 сағаттан астам уақыт бұрын жүзеге асырылғанда тері арқылы коронарлық араласым кезіндегі қосымша болыс.

Егер соңғы теріастылық енгізу баллонды үрлегенге дейін 8 сағаттан астам уақыт бұрын орындалса, тері арқылы коронарлық араласымды бастан өткерген пациенттер үшін 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг) венаішілік болыс енгізіледі. Енгізілетін шағын көлемнің дәлдігін қамтамасыз ету үшін препаратты 300 ХБ/мл (3 мг/мл) дейін жеткізу ұсынылады.

6 000 ХБ (60 мг) алдын ала толтырылған натрий эноксапарині шприцін пайдаланып 300 ХБ/мл (3 мг/мл) ерітіндіні алу үшін, 50 мл инфузиялық қапшықты (яғни кәдімгі физ. ерітінді (0.9%) немесе 5% декстроза ерітіндісімен) былай пайдалану ұсынылады:

Шприцтің көмегімен инфузиялық қапшықтан ішіндегісінің 30 мл шығарылып тасталады. 6 000 ХБ (60 мг) алдын ала толтырылған натрий эноксапарині шприцінің ішіндегісінің бәрі қапшықта қалған 20 мл ерітіндіге енгізіледі. Қапшықтың ішіндегіні абайлап араластырады. Шприцтің көмегімен сұйылтылған ерітіндінің қажетті көлемі тамшылатқышқа енгізу үшін шығарып алынады. Сұйылту аяқталғаннан кейін, енгізілетін көлемді мынадай формуланы пайдаланып есептеуге болады: [Сұйылтылған ерітіндінің көлемі (мл) = Пациенттің салмағы (кг) x 0.1] немесе төменде келтірілген кестені пайдаланады.

Ерітіндіні тікелей пайдаланар алдында дайындаған жөн. Сұйылтылғаннан кейін тамшылатқыш арқылы енгізілетін көлемнің ақырғы концентрациясы 300 ХБ (3 мг)/мл болады.

Салмағы	Қажетті доза 30 ХБ/кг (0.3 мг/кг)	Ақырғы концентрацияға дейін сұйылтылған енгізілетін көлем 300 ХБ (3 мг) / мл	
[кг]	ХБ	[мг]	[мл]
45	1350	13.5	4.5
50	1500	15	5

55	1650	16.5	5.5
60	1800	18	6
65	1950	19.5	6.5
70	2100	21	7
75	2250	22.5	7.5
80	2400	24	8
85	2550	25.5	8.5
90	2700	27	9
95	2850	28.5	9.5
100	3000	30	10
105	3150	31.5	10.5
110	3300	33	11
115	3450	34.5	11.5
120	3600	36	12
125	3750	37.5	12.5
130	3900	39	13
135	4050	40.5	13.5
140	4200	42	14
145	4350	43.5	14.5
150	4500	45	15

- *Артериялық желіге енгізу:*

Гемодиализ жүргізген кезде экстракорпоральді қанайналым жүйесінде тромб түзілуінің алдын алу үшін натрий эноксапаринін диализдік контурдың артериялық желісі арқылы енгізіледі.

Натрий эноксапаринінен пероральді антикоагулянттарға және керісінше ауысу

- *Натрий эноксапаринінен К дәруменінің антагонистеріне (КДА) және керісінше ауысу:* КДА әсерін бақылау үшін клиникалық мониторингті және зертханалық тесттерді [Халықаралық Қалыптастыру Коэффициенті (ХҚК) ретінде өрнектелген протромбин уақыты] күшейту керек. КДА өзінің ең аз әсеріне жеткенге дейін белгілі бір уақыт өтетіндіктен, натрий эноксапаринімен емді тұрақты дозада ХҚК екі соңғы тесттердегі көрсетілімдер үшін қажетті емдік диапазон шегінде ұстап тұру үшін қанша қажет болса сонша жалғастыру керек.

Осы сәтте КДА қабылдап жүрген пациенттер КДА қабылдауды тоқтатуы керек, және натрий эноксапаринінің бірінші дозасын ХҚК емдік диапазоннан төмен түскен кезде беру керек.

- *Натрий эноксапаринінен тікелей әсерлі пероральді антикоагулянттарға (ТЭПА) және керісінше ауысу:* Осы сәтте натрий эноксапаринін қабылдап жүрген пациенттер натрий эноксапаринін қабылдауды тоқтатуы керек, және ТЭПА қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес натрий эноксапаринін келесі жоспарлы енгізу басталатын уақыттан 0-2 сағат бұрын ТЭПА емін бастауы керек.

Осы сәтте ТЭПА қабылдап жүрген пациенттерге натрий эноксапаринінің бірінші дозасын келесі ТЭПА дозасы қабылдануы тиіс болған кезде беру керек.

Спинальді/эпидуральді анестезияға енгізу немесе люмбальді пункция

Егер дәрігер антикоагулянттарды енгізу туралы шешім қабылдаса, эпидуральді немесе спинальді анестезия/анальгезия немесе люмбальді пункция шеңберінде нейроксиальді гематомалардың даму қаупіне байланысты мұқият неврологиялық мониторинг ұсынылады.

- Профилактикалық дозалары

Натрий эноксапаринінің профилактикалық дозасын соңғы енгізу мен инені немесе катетерді орнату арасында тесусіз кем дегенде 12 сағат өтуі тиіс.

Үздіксіз емшаралар кезінде катетерді алып тастауды 12 сағаттан ерте жүргізбеген жақсы. Креатинин клиренсі 15-30 мл/мин пациенттерде пункция/катетерді орнату немесе алып тастау арасындағы уақытты 24 сағатқа дейін кейінге қалдыру мүмкіндігін қарастыру керек. 2 000 ХБ (20 мг) натрий эноксапаринімен емді операцияға дейінгі 2 сағат ішінде бастау нейроксиальді анестезиямен үйлеспейді.

- Емдік дозалары

Натрий эноксапаринінің емдік дозасын соңғы енгізу мен инені немесе катетерді орнату арасында тесусіз кем дегенде 24 сағат өтуі тиіс.

Үздіксіз емшаралар кезінде катетерді алуды да 24 сағаттан ерте жүргізбеген дұрыс.

Креатинин клиренсі 15-30 мл/мин пациенттерде пункция/катетерді орнату немесе алып тастау арасындағы уақытты 48 сағатқа дейін кейінге қалдыру мүмкіндігін қарастыру керек.

Қосарлы тәуліктік дозаларды (яғни тәулігіне екі рет 75 ХБ/кг (0.75 мг/кг) немесе тәулігіне екі рет 100 ХБ/кг (1 мг/кг)) қабылдауға арналған дозаларды алатын пациенттер катетерді орнату немесе алудың алдында жеткілікті уақыт өтуі үшін натрий эноксапаринінің екінші дозасын өткізіп жіберуі тиіс.

Осы уақыт өткеннен кейін анти-Ха деңгейлері әлі де анықталады, және бұл нейроксиальді гематоманың жоқ екеніне кепілдік бермейді.

Осылайша, спинальді/эпидуральді пункциядан немесе катетерді алып тастағаннан кейін кем дегенде 4 сағат өтпейінше натрий эноксапаринін енгізбеген дұрыс. Уақытты күту тромбоз қаупін де, емшара кезінде қан кету қаупін де, сондай-ақ пациент үшін қауіп факторларын да ескере отырып пайда мен қауіп арақатынасын бағалауға негізделуі тиіс.

Алдын ала толтырылған шприцтегі және градуирленген алдын ала толтырылған шприцтегі Клексан® тек бір рет қолдануға арналған және инъекциядан кейін инені қорғау жүйесімен шығарылады.

Алдын ала толтырылған шприцті қолдану жөніндегі нұсқаулық

Ауырудың және қанталаулардың пайда болу қаупін азайту үшін инъекция орнында шприцтерді дұрыс пайдалану қажет. Қолдану жөніндегі нұсқаулықты орындау керек.

1. Инъекция орнын дайындау

Инъекцияны жүргізер алдында қолыңызды жуыңыз және құрғатыңыз. Инъекция орнын ысқыламай, спиртті ерітіндіге малынған тампонның көмегімен сүртіңіз.

Іш аймағынан инъекцияға арналған орынды таңдаңыз (әрбір инъекцияда іштің әртүрлі аймағын таңдаңыз).

2. Иненің қорғағыш қалпақшасын шприцтен жай ғана шешіп, алып тастаңыз (А суретін қараңыз).

Иненің ұшында дәрінің бір тамшысы пайда болуы мүмкін. Бұл жағдайда инені төмен еңкейтіп және шприцті шерте отырып, дәрінің бір тамшысын шығарып жіберу қажет.

6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл; 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл дозалау үшін:

Клексанның енгізілуге тиісті дозасын науқастың дене салмағына сәйкес түзету керек, инъекцияны енгізер алдында артық көлемін шығарып тастаған жөн. Егер көлемі шамадан тыс болмаса, енгізер алдында ауа көпіршіктерін шығару қажет емес.

Егер препараттың артық көлемін шығармаса, бұл қауіпсіздік жүйесінің мезгілінен бұрын іске қосылуының алдын алуға мүмкіндік береді. Шамадан тыс көлемі болмаса, енгізер алдында оны шығарып тастамаңыз.

А суреті



3. Инъекцияға кірісіңіз.

Алдын ала толтырылған шприц дереу пайдалануға дайын; инъекцияны орындау алдында шприцтен ауаны шығармаңыз. Инъекцияны науқастың жатқан күйінде орындаған дұрыс. Инъекцияны іштің алдыңғы және артқы беткейіндегі тері астындағы май тініне, сол немесе оң жағында жүргізеді (іштің алдыңғы бүйірдегі немесе артқы бүйірдегі қабырғасының теріасты шелмайы). Препарат оң және сол жақтарына алма-кезек енгізіледі. (Б суретін қараңыз). Теріні бас бармақ пен сұқ саусақтың арасына қысып ұстау қажет. **Инені тігінен 90° бұрыштап ұстаңыз және оны тері қыртысына енгізіңіз.** Инені бүйір жағынан енгізуге болмайды. **Тері қатпарын инъекция аяқталғаннан кейін ғана босатады.** Шприцтің поршені толық басылып болысымен, қорғаныс жүйесі инені толық жауып, пациентке ешқандай жайсыздық тудырмастан автоматты түрде іске қосылады. Қорғаныс жүйесі іске қосылу үшін шприцтің поршенін толық басу керек.

Ескертпе: Қорғаныс жүйесі шприц толық босағаннан кейін ғана іске қосылады.

Б суреті



4. Саусағыңызды плунжер штогында ұстап тұрып, шприцті инъекция орнынан шығарып алыңыз (В суретін қараңыз).

В суреті



5. Инені өзіңізден және айналаңыздағылардан сыртқа қаратып ұстаңыз және плунжер штогын қатты баса отырып, қауіпсіздік жүйесін іске қосыңыз. Қорғағыш жеңқабы инені автоматты түрде жауып қалады, анық естілетін сырт еткен дыбыс қорғаныстың іске қосылғандығын білдіреді (Г суретін қараңыз).

Ескертпе: Қорғаныс жүйесі шприц толық босағаннан кейін ғана іске қосылады.

Г суреті



6. Шприцті бірден жақын маңдағы инелерге арналған контейнерге тастаңыз (Д суретін қараңыз).

Д суреті



Жағымсыз әсерлері

Жағдайлардың туындау жиілігі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 < 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000 < 1/100$), сирек ($\geq 1/10000 < 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (жиілігін қолда бар деректерден анықтау мүмкін емес)

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі

- қан кету, геморрагиялық анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоз

Сирек

- эозинофилия*, тромбозбен иммуноаллергиялық тромбоцитопения жағдайлары; кейбір жағдайларда тромбоз ішкі ағзалардың инфарктісімен немесе аяқ-қолдың ишемиясымен асқынған

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Жиі

- аллергиялық реакция

Сирек

- анафилаксиялық /анафилактоидты реакциялар, шокты* қоса алғанда

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі

- Бас ауыруы*

Тамырлар тарапынан бұзылулар

Сирек

- Спинальді гематома* (немесе нейроаксиальді гематома), бұл тұрақты немесе қайтымсыз салдануды қоса, ауырлық дәрежесі әртүрлі неврологиялық бұзылулардың дамуына әкелуі мүмкін

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- бауыр энзимдері мөлшерінің артуы (негізінен, трансаминазалар қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе көп)

Жиі емес

- бауырдың гепатоцеллюлярлы зақымдануы*

Сирек

- бауырдың холестаждық зақымдануы*

Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар

Жиі

- есекжем, қышыну, эритема

Жиі емес

- буллезді дерматит

Сирек

- алопеция*, тері васкулиті*, тері некрозы*, әдетте инъекция орнында пайда болады (бұл құбылыстардың алдында пурпура немесе эритематозды түйіндақтар жүреді, инфильтрацияланған және ауыртатын), препаратты инъекциялау орнындағы түйіндер* (эноксапариннің киста тәрізді капсулалануы болып табылмайтын қабынбалы түйіндер), олар бірнеше күннен кейін жоғалады және препаратты тоқтатуға негіз болмайды

Қанқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіні тарапынан бұзылулар

Сирек

- ұзақ емнен кейінгі (3 айдан астам) остеопороз*

Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар

Жиі

- инъекция орнындағы гематомалар, инъекция орнының ауыруы, инъекция орнындағы басқа реакция (ісіну, қан кету, жоғары сезімталдық, қабыну, түзілімдер, инъекция орнындағы ауыру немесе реакция)

Жиі емес

- жергілікті тітіркену, инъекция орнындағы тері некрозы

Зертханалық деректер

Сирек

- гиперкалиемиа*

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Қан кету

Анағұрлым жиі кездескен жағымсыз құбылыс қан кету болды. Оларға 4,2% пациентте (хирургиялық пациенттерде) байқалған ауқымды қан кетулер жатады. Бұл жағдайлардың кейбіреулері өлімге соқтырған. Хирургиялық пациенттерде қан кету зор деп есептелді:

- егер қан кетуден елеулі клиникалық оқиға туындаса
- гемоглобин деңгейінің ≥ 2 г/дл деңгейге дейін төмендесе немесе 2 литр немесе одан көп қан құйылса
- Ішпердеартылық немесе бассүйекішілік қан кету жағдайларында

Басқа антикоагулянттармен жағдайлардағы сияқты, қан кету солармен байланысты келесі қауіп факторлары болған жағдайда туындауы мүмкін

- қанағыштыққа бейім органикалық зақымданулар
- инвазивтік емшаралар немесе гемостазға әсер ететін дәрілерді қатарлас қолдану

Хирургиялық пациенттердегі профилактика

Өте жиі

- қан кету (мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жара гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету)

Сирек

- ішпердеартылық қан кету

Терапиялық науқастардағы профилактика

Жиі

- қан кету (мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жара гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету)

ӨАТЭ-мен немесе онсыз жүретін терең веналар тромбозын емдеу

Өте жиі

- қан кету (мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жара гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету)

Жиі емес

- бассүйекішілік қан кету, ішпердеартылық қан кету

Тұрақсыз стенокардиясы/ ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу

Жиі

- қан кету (мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жара гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету)

Сирек

- ішпердеартылық қан кету

ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктісі бар пациенттерді емдеу

Жиі

- қан кету (мысалы, гематома, экхимоз (инъекция орындарын қоспағанда), жара гематомасы, гематурия, мұрыннан қан кету және асқазан-ішектен қан кету)

Жиі емес

- бассүйекішілік қан кету, ішпердеартылық қан кету

Тромбоцитопения және тромбоцитоз

Хирургиялық пациенттердегі профилактикасы

Өте жиі

- тромбоцитоз (тромбоциттер саны > 400 г/л)

Жиі

- тромбоцитопения

Терапиялық науқастардағы профилактикасы

Жиі емес

- тромбоцитопения

ӨАТЭ-мен немесе онсыз жүретін терең веналар тромбозын емдеу

Өте жиі

- тромбоцитоз (тромбоциттер саны > 400 г/л)

Жиі

- тромбоцитопения

Тұрақсыз стенокардияны/ ST сегментінің көтерілуінсіз миокард инфарктісін емдеу

Жиі емес

- тромбоцитопения

ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктісін емдеу

Өте жиі

- тромбоцитоз (тромбоциттер саны > 400 г/л), тромбоцитопения

Өте сирек

- иммундық-аллергиялық тромбоцитопения

Педиатрияда қолдану

Натрий эноксапаринінің балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған

Жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік затты тіркеуден кейінгі күмәнді жағымсыз реакцияларды хабарлаудың маңызы зор. Бұл препарат үшін пайда / қауіп арақатынасына тұрақты түрде мониторинг жүргізіп отыруға мүмкіндік береді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эноксапаринге, төмен молекулалы гепариндердің (ТМГ) басқа түрлерін қоса гепаринге немесе оның туындыларына, немесе кез келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық

- анамнезінде соңғы 100 күн ішінде ауыр, иммунға байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияның (ГИТ) болуы немесе айналымдағы антиденелер бар болғанда

- белсенді клиникалық маңызы бар қан кетулер және қан кету қаупі жоғары аурулар:

- жақында бастан өткерген геморрагиялық инсульт

- асқазан-ішек жолының ойық жаралы ауруы

- қан кету қаупі жоғары қатерлі жаңа түзілімнің болуы,

- миға, омыртқаға жақында жасалған операция немесе

офтальмологиялық операция

- өңеш веналарының варикозды кеңеюі (немесе оған күдіктену)

- туа біткен артерия-веналық ақау

- тамырлардың аневризмалары

- ірі омыртқаішілік немесе миішілік тамырлардың аномалиялары

- натрий эноксапаринін алдыңғы 24 сағат бойы емдеуге қолданған кездегі спинальді немесе эпидуральді анестезия немесе локорегионарлық анестезия

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

- гемостазға ықпал ететін препараттар.

Натрий эноксапаринімен емдеуді бастағанға дейін гемостазға ықпал ететін кейбір препараттарды, оларды қолдану қатаң көрсетілген жағдайларды қоспағанда, қабылдауды тоқтатқан жөн. Егер натрий эноксапаринінің осы препараттармен біріктірілімі көрсетілсе, онда натрий эноксапаринін мұқият клиникалық бақылаумен және тиісті зертханалық көрсеткіштерге мониторинг жасаумен қолдану керек.

Мұндай заттарға келесі препараттар жатады:

– жүйелі салицилаттар, ацетилсалицил қышқылы (қабынуға қарсы дозасы) және қабынуға қарсы стероидты емес препараттар, кеторолакты қоса;

– басқа тромболитиктер (альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) және антикоагулянттар.

Сақтықпен қолдану

Келесі препараттарды натрий эноксапаринімен бір мезгілде сақтықпен қолдануға болады:

Гемостазға ықпал ететін басқа препараттар:

– тромбоциттер агрегациясының тежегіштері, оның ішінде антиагреганттық дозадағы ацетилсалицил қышқылы (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин, жедел коронарлық синдромда қан кету қаупімен байланысты көрсетілген гликопротеиндік рецепторлар ІІb/ІІа антогонистері

– декстран 40

– жүйелі глюкокортикоидтар

Калий деңгейін арттыратын препараттар:

– сарысудағы калий деңгейін арттыратын препараттарды натрий эноксапаринімен бір мезгілде мұқият клиникалық бақылаумен және зертханалық көрсеткіштерді бақылаумен қолдануға болады.

Айрықша нұсқаулар

Жалпы ақпарат

Натрий эноксапаринін басқа төмен молекулалы гепариндермен өзара алмастыру ретінде (бірлігімен бірлігін) пайдалануға тыйым салынады. Бұл дәрілік препараттар өндіру үдерісі, молекулалық салмағы, спецификалық анти-Ха белсенділігі және анти-ІІа белсенділігі, дозалау бірліктері, дозалау режимі және клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі бойынша әртүрлі. Бұл олардың фармакокинетикасындағы және биологиялық белсенділігіндегі (антитромбиндік белсенділік және тромбоциттермен өзара әрекеттесу) айырмашылықтарға әкеледі. Сондықтан ерекше назар аудару және әрбір дәрілік препарат үшін спецификалы қолдану жөніндегі нұсқаулықты қадағалау талап етіледі.

Анамнездегі гепарин-индукцияланған тромбоцитопения (>100 күн)

Натрий эноксапаринін анамнезінде соңғы 100 күн ішінде иммунға байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопениясы бар пациенттерде немесе айналымдағы антиденелер бар болғанда қолдануға болмайды. Айналымдағы антиденелер бірнеше жыл бойы сақталуы мүмкін.

Натрий эноксапаринін анамнезінде айналымдағы антиденелерсіз гепарин-индукцияланған тромбоцитопения (>100 күн) туралы мәліметтер бар пациенттерде ерекше сақтықпен қолдану керек. Натрий эноксапаринін мұндай жағдайда қолдану туралы шешімді пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін және баламалы гепариндік емес емді (мысалы, натрий данапароиды немесе лепирудин) қолдану мүмкіндігін қарастырғаннан кейін ғана қабылдау қажет.

Тромбоциттер санын бақылау

Төмен молекулалы гепариндерді енгізгенде сондай-ақ антиденеге байланысты гепарин-индукцияланған тромбоцитопения қауіпі де бар. Әдетте, тромбоцитопения натрий эноксапаринімен емдеуді бастағаннан кейін 5-ші және 21-ші күндер аралығында пайда болады.

Гепарин-индукцияланған тромбоцитопения қауіпі операциядан кейінгі пациенттерде, көбінесе жүрекке операциядан кейін және қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттерде жоғары.

Сондықтан, натрий эноксапаринімен емдеуді бастағанға дейін және одан әрі емдеу кезінде тұрақты түрде тромбоциттер санын өлшеген жөн.

Гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияны білдіретін клиникалық симптомдар (артериялық және/немесе веналық тромбоздың кез келген жаңа көрінісі, енгізген жердегі терінің кез келген ауыртатын зақымдануы, емдеуге кез келген аллергиялық немесе анафилаксиялық реакциялар) бар болса, тромбоциттер санын өлшеу қажет. Пациенттер бұл симптомдардың пайда болуы мүмкін екенінен хабардар етілуі тиіс, және егер олар пайда болса, пациенттер мұны өзінің емдеуші дәрігеріне хабарлауы тиіс.

Тәжірибеде, егер тромбоциттер санының дәлелденген елеулі төмендеуі орын алса (бастапқы мәнінен 30-50%), натрий эноксапаринімен емдеуді дереу тоқтату және пациентті гепариндік емес антикоагулянттармен басқа баламалы емге көшіру керек.

Қан кету

Басқа да антикоагулянттарды қолданған кездегідей, кез келген жерден қан кетудің дамуы мүмкін. Қан кету дамыған кезде оның шығу көзін тауып, тиісті ем жүргізу қажет.

Кез келген антикоагулянттық ем кезіндегідей, натрий эноксапаринін қан кету ықтималдығы жоғары келесі жай-күйлерде сақтықпен қолдану керек:

- гемостаздың бұзылуы
- анамнездегі пептикалық ойық жара
- жақында бастан өткерген ишемиялық инсульт
- ауыр артериялық гипертензия
- жақында бастан өткерген диабеттік ретинопатия
- неврологиялық немесе офтальмологиялық операция
- гемостаз жүйесіне әсер ететін препараттарды бір мезгілде қабылдау

Зертханалық тесттер

Вена тромбоэмболиясының профилактикасы үшін қолданылатын дозаларда, натрий эноксапарині қан кету уақытына және қан ұюының жалпы көрсеткіштеріне, сондай-ақ тромбоциттер агрегациясына немесе олардың фибриногенмен байланысуына елеулі ықпал етпейді.

Дозаны жоғарылатқан кезде ішінара белсенділендірілген тромбопластин уақыты (ІБТУ) және қан ұюының белсенділендірілген уақыты (ҚҰБУ) ұзаруы мүмкін. ІБТУ және ҚҰБУ ұлғаюы натрий эноксапаринінің тромбозға қарсы белсенділігінің ұлғаюына тікелей тәуелділікте болмайды, сондықтан оларға мониторинг қажет емес.

Спинальді/Эпидуральді анестезия немесе люмбальді пункция

Натрий эноксапаринінің емдік дозаларын енгізгеннен кейін 24 сағаттың ішінде спинальді/эпидуральді анестезияны және люмбальді пункцияны жүргізуге болмайды.

Спинальді/эпидуральді анестезияны және спинальді пункцияны жүргізу кезінде натрий эноксапаринін қолданғанда нейроаксиальді гематомалар жағдайларының болғаны хабарланды, ол тұрақты немесе қайтымсыз салданудың дамуына әкеледі. Натрий эноксапаринін тәулігіне бір рет 4 000 ХБ (40 мг) немесе одан төмен дозаларда қолданған кезде мұндай құбылыстардың даму қаупі төмендейді. Операциядан кейін ішке енетін эпидуральді катетерлерді пайдаланғанда, гемостазға ықпал ететін қосымша препараттарды (мысалы, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды) бір мезгілде қолданғанда, жаракаттық немесе қайталанған эпидуральді немесе жұлын-ми пункциясында, сондай-ақ омыртқаға операция жасатқан немесе омыртқасының деформациясы бар пациенттерде қауіп жоғарылайды.

Натрий эноксапаринін қолданумен және бір мезгілде эпидуральді немесе спинальді анестезияны/анальгезияны немесе люмбальді пункцияны жүргізумен байланысты қан кету мүмкіндігін азайту үшін, натрий эноксапаринінің фармакокинетикалық бейінін ескеру керек. Эпидуральді катетерді (немесе люмбальді пункцияны) орнатуды немесе алып тастауды натрий эноксапаринінің төмен антикоагулянттық әсерінде жүргізген жақсы; алайда, әрбір пациенттегі барынша төмен антикоагулянттық әсерге жетудің нақты уақыты белгісіз. Креатинин клиренсі 15-30 мл/минут пациенттер үшін қосымша шаралар қабылдау қажет, өйткені натрий эноксапаринінің шығарылуы оларда ұзағырақ жүреді.

Егер дәрігердің тағайындауы бойынша эпидуральді немесе спинальді анестезия/анальгезия немесе люмбальді пункция жүргізу кезінде антикоагулянттық ем қолданылса, мыналар сияқты кез келген неврологиялық симптомдарды анықтау үшін пациентке өте мұқият әрі ұдайы бақылау қажет: белдің ауыруы, сенсорлық және моторлық функциялардың бұзылуы (аяқтардың жансыздануы немесе әлсіздігі), ішек және/немесе қуық функциясының бұзылуы. Жоғарыда сипатталған симптомдардың кез келгені пайда болған жағдайда дереу дәрігерге хабарлау қажеттігін пациентке түсіндіру қажет. Жұлын гематомасына тән симптомдарға күдіктенген кезде, шұғыл диагностика және емдеу керек, қажет болса, бұл жұлын декомпрессиясын қамтиды, әйтсе де мұндай емдеу неврологиялық асқынулардың алдын алмауы немесе баса алмауы да мүмкін.

Тері некрозы/ тері васкулиті

Төмен молекулалы гепариндерді қолданған кезде тері некрозы және тері васкулиті жағдайлары туралы хабарланды. Мұндай жағдайда емдеуді дереу тоқтату қажет.

Тері арқылы коронарлық реваскуляризация (ТКР) емшаралары

Тұрақсыз стенокардия, Q тісшесіз миокард инфарктісі және ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу кезінде тері арқылы коронарлық араласудан кейін қан кету қаупін азайту үшін натрий эноксапарині дозаларының арасында ұсынылатын аралықтарды қатаң сақтау ұсынылады. ТКР-дан кейін пункция орнында болатын гемостазға жету маңызды. Қорғағыш құрылғы қолданылған жағдайда катетерді дереу алып тастауға болады. Қолмен компрестеу әдісі қолданылған жағдайда катетер натрий эноксапаринінің соңғы теріастылық/венаішілік инъекциясынан кейін 6 сағаттан соң алып тасталуы тиіс. Егер ем жалғасса, келесі дозалау режимі катетерді алып тастағаннан кейін 6-8 сағат өткен соң барып тағайындалуы тиіс. Катетер енгізілген жерде қан кету немесе гематома түзілу белгілерінің бар-жоғын бағалау керек.

Жедел инфекциялық эндокардит

Гепаринді әдетте миға қан құйылу қаупіне байланысты жедел инфекциялық эндокардиті бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды. Егер бұлай қолдану өте қажет деп саналса, пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалаудан кейін ғана шешім қабылдануы тиіс.

Жүректің механикалық жасанды клапандары

Жүректің механикалық жасанды клапандары бар пациенттерде натрий эноксапаринін тромб түзілуінің профилактикасы үшін қолдану жеткілікті зерттелмеген. Жүректің механикалық жасанды клапандары бар пациенттерде тромб түзілуінің профилактикасы үшін натрий эноксапаринімен ем аясында жасанды жүрек клапандарының тромбозы дамуының бірлі-жарым жағдайлары тіркелген. Жасанды жүрек клапандарының тромбозы дамуына жағдай жасайтын, негізгі ауруды қоса, қым-қиғаш факторлардың болуына орай, клиникалық деректердің жеткіліксіздігінен бұл хабарламаларға баға беру шектеулі. Бұл

жағдайлардың кейбіреулері жүкті әйелдерде болды, оларда тромбоз ананың және шарананың өліміне әкелді.

Жүректің механикалық жасанды клапандары бар жүкті әйелдер

Жүректің механикалық жасанды клапандары бар жүкті әйелдерде натрий эноксапаринін тромб түзілуінің профилактикасы үшін қолдану жеткілікті зерттелмеген. Тромб түзілуінің профилактикасы үшін натрий эноксапаринімен ем алған жүректің механикалық жасанды клапандары бар жүкті әйелдерде жүрек клапандарының тромбозы туралы жекелеген постмаркетингтік хабарламалар бар. Жүректің механикалық жасанды клапандары бар жүкті әйелдерде тромбоэмболияның даму қаупі жоғары.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде препаратты профилактикалық дозаларда қолданған кезде қан кетудің жоғарылауына бейімділік анықталған жоқ. Егде жастағы пациенттерде препаратты емдік дозаларда қолданғанда (әсіресе 80 жастағы және одан асқан пациенттерде) қан кету қаупі жоғары болады. 75 жастан асқан, ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінен емделіп жүрген пациенттерде мұқият бақылау жүргізу және дозаны төмендету мүмкіндігін қарастырған жөн.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде натрий эноксапаринінің жүйелі экспозициясының ұлғаюы нәтижесінде қан кетудің даму қаупі бар. Мұндай пациенттерде мұқият бақылау және анти-Ха белсенділікті өлшеу арқылы биологиялық мониторинг жүргізу ұсынылады.

Гемодиализ жүргізгенде қанайналымның экстракорпоральді шеңберінде тромб түзілуінің профилактикасынан бөлек, популяция туралы деректер жоқ болғандықтан, натрий эноксапарині бүйрек ауруының терминальді сатысындағы (креатинин клиренсі <15 мл/мин) пациенттерге ұсынылмайды.

Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде (креатинин клиренсі 15-30 мл/мин) препаратты профилактикалық та, емдік те қолдану кезінде дозаға түзету жүргізу ұсынылады, өйткені натрий эноксапаринінің экспозициясы елеулі түрде ұлғайған.

Бүйрек функциясының орташа (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин) және жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) бұзылуы бар пациенттерде дозаға түзету жүргізу қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Қан кету ықтималдығына байланысты, бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде натрий эноксапаринін сақтықпен қолдану керек. Бауыр циррозы бар пациенттерде анти-Ха белсенділік деңгейлеріне мониторинг негізінде дозаны түзету сенімсіз болып табылады және ұсынылмайды.

Дене салмағының аздығы

Дене салмағы төмен (45 кг-ден аз) әйелдерде және дене салмағы төмен (57 кг-ден аз) еркектерде профилактикалық (дене салмағын ескеріп түзетілмеген) дозаларда натрий эноксапарині экспозициясының ұлғаюы

қан кетулердің даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Мұндай пациенттердің жай-күйіне мұқият бақылау жүргізген жөн.

Семіздікке ұшыраған пациенттер

Семіздікке ұшыраған пациенттер тромбоэмболия қаупі жоғарылаған топқа жатады. Семіздікке ұшыраған (ДСИ 30 кг/м² астам) пациенттерде натрий эноксапаринінің профилактикалық дозаларын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі түбегейлі анықталмаған, дозасын түзету жөнінде ортақ пікір жоқ. Ондай пациенттерді тромбоэмболия симптомдары мен белгілерінің дамуына қатысты мұқият бақылау керек.

Гиперкалиемия

Гепариндер бүйрекүсті безі қыртысының альдостерон гормоны сөлінісін бәсеңдетуі мүмкін, бұл гиперкалиемияға әкеліп соғады, атап айтқанда қант диабеті, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, бұрын болған метаболизмдік ацидозы бар, калий деңгейін арттыратын дәрілік препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде. Әсіресе қауіп тобындағы пациенттерде плазмадағы калийді ұдайы тексеру қажет.

Бақыланушылық

Төмен молекулалық гепариндер – бұл биологиялық дәрілік препараттар. Төмен молекулалық гепариндердің бақыланушылығын жақсарту үшін медицина қызметкерлеріне енгізілген препараттың саудалық атауын және партия нөмірін пациенттің картасына жазып қою ұсынылады.

Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Натрий эноксапарині адамдағы жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде плаценталық бөгет арқылы өтетіні туралы мәліметтер жоқ. Жүктіліктің бірінші триместріне қатысты да сәйкес ақпараттар жоқ.

Натрий эноксапаринін жүктілік кезінде оны қолданудың дәрігер белгілеген табанды қажеттілігі болған жағдайларда ғана қолдану керек.

Натрий эноксапаринін қабылдайтын жүкті әйелдерге қан кету белгілерінің немесе шамадан тыс антикоагуляцияның пайда болуына мұқият бақылау жүргізу керек. Әйелдерге қан кету қаупі туралы ескерту қажет. Жалпы, деректер бойынша, қан кету, тромбоцитопения және остеопороз қаупінің артуына жасанды жүрек клапандары бар жүкті әйелдердегі қауіптен басқа, жүкті емес әйелдер үшін қауіпке қатысты дәлелдер жоқ.

Эпидуральді анестезияны жоспарлаған кезде, осының алдында натрий эноксапаринімен емдеуді тоқтату ұсынылады.

Лактация

Өзгермеген натрий эноксапарині адамның емшек сүтіне бөлініп шыға ма, жоқ па, белгісіз. Натрий эноксапаринінің пероральді сіңу ықтималдығы аз. Клександы емшек емізу кезінде қолдануға болады.

Фертильділік

Натрий эноксапарині бойынша фертильділікке қатысты клиникалық деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Натрий эноксапарині көлік құралын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеусіз әсер етеді немесе мүлде әсер етпейді.

Артық дозалануы

Симптомдары: венаішілік, экстракорпоральді немесе теріастылық енгізуден кейін натрий эноксапаринімен кездейсоқ артық дозалану қан кетулерге әкелуі мүмкін. Тіпті үлкен дозаларын ішке қабылдаған кезде де натрий эноксапаринінің сіңу ықтималдығы аз.

Емі: протамин сульфатын вена ішіне баяу енгізу арқылы антикоагулянттық әсерін едәуір бейтараптандыруға болады.

Протамин сульфатының қажетті дозасы натрий эноксапаринінің енгізілген дозасына байланысты:

- натрий эноксапарині алдыңғы 8 сағаттың ішінде енгізілген жағдайда, 1 мг протамин сульфаты 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапаринінің антикоагулянттық әсерін бейтараптандырады

- 0.5 мг протаминнің инфузиясы 100 ХБ (1 мг) натрий эноксапариніне енгізілуі мүмкін, егер натрий эноксапарині протаминді енгізуден 8 сағаттан астам уақыт бұрын енгізілсе немесе протаминнің екінші дозасы қажет екені анықталса

- натрий эноксапарині инъекциясынан кейін 12 сағаттан соң протаминді енгізу қажет болмуы мүмкін.

Алайда, протаминнің жоғары дозаларының өзінде, натрий эноксапаринінің анти-Ха белсенділігі ешқашанда толығымен бейтараптанбайды (ең көбі 60%-ға жуық).

Шығарылу түрі және қаптамасы

0,6 мл ерітіндіден инені қорғау жүйесі бар шыны шприцтерде. Алдын ала толтырылған 2 шприцтен пластик контейнерге салады. 1 контейнер медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

0,4 мл немесе 0,8 мл ерітіндіден инені қорғау жүйесі бар шыны шприцтерде. Алдын ала толтырылған 2 шприцтен пластик контейнерге салады. 5 контейнер медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 180 rue Jean Jaures, BP40 94702 Maisons Alfort
Cedex, France

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи-Авентис Франция, Франция

Орналасқан мекенжайы: 82, avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттардың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com