

mà bệnh nhân đang dùng. Khi tăng nồng độ huyết thanh quá mức, bác sĩ sẽ điều chỉnh điều trị cho thích hợp.

CÓ THAI VÀ NUÔI CON BẰNG SỮA MẸ

Có thai

Tốt nhất là không nên dùng thuốc này trong ba tháng đầu thai kỳ. Trong ba tháng giữa và ba tháng cuối, thuốc chỉ được sử dụng nếu bác sĩ nhận thấy cần thiết.

Nếu bệnh nhân phát hiện thấy mình có thai trong thời gian điều trị, hãy hỏi ý kiến bác sĩ vì chỉ có bác sĩ mới có thể đánh giá có cần tiếp tục điều trị hay không.

Nuôi con bằng sữa mẹ

Thuốc này không bị chống chỉ định trên phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

Thông thường, khi có thai hoặc nuôi con bằng sữa mẹ, bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc được sĩ trước khi dùng bất kỳ thuốc gì.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Như tất cả các thuốc khác, thuốc này có thể có những tác dụng gây khó chịu ở những mức độ khác nhau trên một số bệnh nhân.

- Xuất huyết bên trong hoặc bên ngoài ở những mức độ nghiêm trọng khác nhau. Phải thông báo ngay cho bác sĩ hoặc y tá. Xuất huyết có thể khởi phát do những tổn thương có khả năng chảy máu, do suy thận hoặc do đồng thời dùng chung với một số thuốc khác.

- Giảm số lượng tiểu cầu trong máu, có thể nghiêm trọng trong một số trường hợp và phải được báo cáo ngay cho bác sĩ điều trị (xem Lưu ý đặc biệt). Vì vậy, phải thường xuyên theo dõi số lượng tiểu cầu.

- Sự phục hồi gia tăng tiểu cầu trở lại cũng đã được báo cáo.

- Các phản ứng nặng hiếm gặp trên da ở chỗ tiêm.

- Hay gặp hơn có thể xuất hiện chỗ bầm hoặc tụ máu (bướu nhỏ) dưới da tại chỗ tiêm và có thể gây đau ở những mức độ khác nhau. Những dấu hiệu này sẽ biến mất tự nhiên và không cần ngưng điều trị.

- Phản ứng dị ứng tại chỗ hoặc toàn thân.

- Nguy cơ loãng xương (xương bị mất chất khoáng dẫn đến giòn xương) khi điều trị kéo dài.

- Các tác dụng khác: tăng nồng độ một số men gan trong máu, tăng kali trong máu, tăng bạch cầu ái toan xảy ra lẻ tẻ hoặc cùng với các phản ứng ngoài da.

- Trong một số rất hiếm trường hợp, tổn thương thần kinh đã được báo cáo sau khi tiêm thuốc này trong một vài thủ thuật gây tê.

- Một số rất hiếm trường hợp viêm dị ứng ở các mạch máu nhỏ đã được báo cáo.

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc được sĩ biết mọi tác dụng không mong muốn hoặc khó chịu chưa được nêu trong tờ hướng dẫn này.

DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại được lý: THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI

Mã số ATC : B01A B05

- Enoxaparin là một heparin trọng lượng phân tử thấp trong đó các hoạt tính chống huyết khối và kháng đông của heparin tiêu chuẩn đã được phân ly.

- Thuốc có hoạt tính kháng Xa cao hơn hoạt tính kháng IIa hoặc kháng thrombin.

- Đối với enoxaparin, tỉ số giữa hai hoạt tính này là 3:6.

- Ở liều dự phòng, thuốc không ảnh hưởng nhiều đối với aPTT.

- Ở liều điều trị, với định hoạt tính cực đại, aPTT có thể kéo dài từ 1,5 đến 2,2 lần thời gian đối chứng. Sự kéo dài aPTT này phản ánh hoạt tính kháng thrombin tồn dư.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các thông số được động học của enoxaparin được đánh giá dựa trên những thay đổi về hoạt tính kháng Xa và

kháng IIa trong huyết tương ở những liều được khuyến nghị (phương pháp phân giải amidon đã kiểm chứng) sau khi tiêm dưới da liều duy nhất và liều lặp lại và sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất.

Độ half жизни: Khoảng 3-4 giờ sau khi tiêm.

Enoxaparin tiêm dưới da được hấp thu nhanh và hoàn toàn (gần 100%). Định hoạt tính trong huyết tương được nhận thấy trong khoảng 3 đến 4 giờ sau khi tiêm. Định

hoạt tính này (được biểu diễn bằng đơn vị quốc tế (IU) anti-Xa) là $0,18 \pm 0,04$ anti-Xa IU (sau liều 2.000 IU), $0,43 \pm 0,11$ anti-Xa IU (sau liều 4.000 IU) trong điều trị dự phòng và $1,01 \pm 0,14$ anti-Xa (sau liều 10.000 IU) trong khi dùng như là phương pháp điều trị.

Được động học của enoxaparin có vẻ tuy nhiên tính trong khoảng liều được khuyến nghị. Độ half жизни trong từng bệnh nhân và giữa các bệnh nhân là thấp. Sau khi tiêm dưới da, lặp lại 4.000 anti-Xa IU mỗi ngày một lần cho người tình nguyện khỏe mạnh, trạng thái ổn định nồng độ đạt được vào ngày thứ 2 với hoạt tính enoxaparin trung bình cao hơn trị số đạt được sau liều duy nhất khoảng 15%. Mức hoạt tính enoxaparin ở trạng thái ổn định nồng độ có thể tiên đoán được từ được động học sau khi tiêm liều duy nhất. Sau khi tiêm dưới da lặp lại 100 anti-Xa IU/kg mỗi ngày hai lần, trạng thái ổn định nồng độ đạt được trong khoảng ngày thứ 3 và thứ 4 với mức phơi nhiễm trung bình cao hơn so với sau khi tiêm liều duy nhất vào khoảng 65%, và hoạt tính anti-Xa cực đại và cực tiểu, theo thứ tự là 1,2 và 0,52 anti-Xa IU/ml. Dựa trên được động học enoxaparin natri, sự khác biệt về trạng thái ổn định nồng độ này đã được dự kiến và nằm trong giới hạn tri liệu. Sau khi tiêm dưới da, hoạt tính anti-IIa trong huyết tương thấp hơn hoạt tính anti-Xa khoảng 10 lần. Hoạt tính anti-IIa cực đại trung bình được nhận thấy khoảng 3 đến 4 giờ sau khi tiêm dưới da và đạt 0,13 IU anti-IIa/ml sau khi tiêm lặp lại 100 anti-Xa IU/kg mỗi ngày hai lần.

Phản ứng:

Thể tích phân bố hoạt tính anti-Xa của enoxaparin vào khoảng 5 lít và gần bằng thể tích máu.

Chuyển hóa:

Enoxaparin được chuyển hóa chủ yếu ở gan (khử sulfat, khử trùng phân).

Thái trù:

Sau khi tiêm dưới da, heparin trọng lượng phân tử thấp có thời gian bán thải biểu kiến của hoạt tính anti-Xa dài hơn heparin không phân đoạn. Sự thải trừ enoxaparin diễn ra theo một pha với thời gian bán thải khoảng 4 giờ sau khi tiêm dưới da mà liều duy nhất đến khoảng 7 giờ sau khi tiêm liều lặp lại. Với heparin trọng lượng phân tử thấp, hoạt tính anti-IIa biến mất khỏi huyết tương nhanh hơn hoạt tính anti-Xa. Enoxaparin và những chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua thận (cơ chế không bão hòa) và đường dẫn mật. Sự thanh thải ở thận, dưới dạng các phân đoạn có hoạt tính anti-Xa, chiếm 10% liều đã dùng và tổng bài tiết ở thận đối với các hợp chất có hoạt tính và không có hoạt tính là 40% liều đã tiêm.

Các quản thể nguy cơ cao

***Bệnh nhân cao tuổi:** Vì chức năng thận giảm có tính chất sinh lý trên quản thể này, sự thải trừ sẽ chậm hơn. Sự thay đổi này không đòi hỏi phải chỉnh liều hoặc số lần tiêm trong điều trị dự phòng chừng nào mà chức năng thận của những bệnh nhân này vẫn ở trong giới hạn chấp nhận được, tức là chỉ suy giảm nhẹ.

Cần thiết phải đánh giá chức năng thận một cách có hệ thống trên bệnh nhân trên 75 tuổi bằng cách dùng công thức Cockcroft trước khi bắt đầu điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp.

* Thảm phân máu

Heparin trọng lượng phân tử thấp được tiêm vào đường ống động mạch của hệ thống thẩm phân với liều đủ để tránh đông máu trong máy. Trên nguyên tắc, các thông số được động học vẫn không thay đổi, trừ trường hợp quá liều hoặc khi thuốc có thể vào hệ tuần hoàn toàn thân và làm tăng hoạt tính anti-Xa, so với tình trạng suy thận giai đoạn cuối.

HƯỚNG DẪN DÀNH CHO NGƯỜI TIÊM LOVENOX

Chuẩn bị và kỹ thuật tiêm dưới da

Bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể dùng ngay, không cần pít-tông để đẩy bọt khí ra trước khi tiêm thuốc.

Nên tiêm thuốc trên bệnh nhân ở tư thế nằm, tiêm vào mông dưới da của thành bụng trước bên hoặc sau bên, luôn phản ứng đối giữa bên trái và bên phải.

Phải chọc kim thẳng góc, chứ không tiêm vào mặt bên, vào nếp da kẹp giữa ngón cái và ngón trỏ. **Phải giữ nếp da này trong suốt quá trình tiêm.**

QUẢ LIỆU

- Võ tinh quá liều khi tiêm dưới da những liều lớn heparin trọng lượng phân tử thấp có thể gây các biến chứng xuất huyết.

Trong trường hợp xuất huyết, một số bệnh nhân có thể được điều trị với protamin sulfate nhưng phải lưu ý các yếu tố sau đây:

- hiệu quả sẽ kém hơn nhiều so với quá liều heparin không phân đoạn.

- vì có tác dụng phụ (đặc biệt là sôc phản vệ), nên phải cẩn nhắc kỹ tỉ số lợi ích/nguy cơ của protamin sulfate trước khi dùng.

Có thể trung hòa bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm protamin (sulfate hoặc hydrochloride).

Liệu protamin cần dùng tuỳ thuộc vào:

- liều heparin đã tiêm (100 đơn vị kháng-heparin của protamin làm trung hòa hoạt tính của 100 anti-Xa IU của heparin trọng lượng phân tử thấp), nếu enoxaparin natri được tiêm trong vòng 8 giờ trước đó.

- khoảng thời gian từ khi tiêm heparin:

- * có thể truyền tĩnh mạch protamin với liều 50 đơn vị kháng-heparin cho mỗi 100 anti-Xa IU của enoxaparin natri nếu enoxaparin natri đã được tiêm trước đó hơn 8 giờ, hoặc nếu một liều protamin hai töl ra cần thiết,

- * không cần dùng protamin nếu enoxaparin natri đã được tiêm trước đó hơn 12 giờ.

Khuyên nghị nói trên là dành cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường được tiêm enoxaparin lặp lại nhiều lần. Mặc dù vậy, hoạt tính anti-Xa của enoxaparin không thể bị trung hòa hoàn toàn.

Hơn nữa, sự trung hòa này chỉ tạm thời do tính chất được động học hấp thu của heparin trọng lượng phân tử thấp. Điều này đòi hỏi phải chia nhỏ tổng liều protamin đã tính toán thành nhiều lần tiêm (2 đến 4 lần) trong 24 giờ.

- ít có khả năng xảy ra các hậu quả nghiêm trọng sau khi quá liều heparin trọng lượng phân tử thấp bằng đường uống, ngay cả liều cao (chưa có trường hợp nào được báo cáo), vì thuốc được hấp thu kém ở dạ dày và ruột.

Cách xử trí trong trường hợp quá liều: Nhanh chóng liên hệ với bác sĩ vì có nguy cơ xuất huyết.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng được ghi trên bao bì.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Thuốc phải được giữ nguyên trong bao bì trước khi sử dụng.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT: SANOFI WINTHROP INDUSTRIES 180, rue Jean Jaurès 94702 Maisons-Alfort Cedex, Pháp