



«MAQULLANGAN» O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SO'G'LIGI SAQLASH VAZIRLIGI «Dori vosilalari tibbiy buyumlar va tibbiy texnika» ekspertizasi va standartizatsiyasi davlat markazi Davlat untlar korxonasi 06.07.2018y. №16

Тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома

Препаратнинг савдо номи: Линдафер
Таъсир этувчи моддалар (ХПН): темир сахароза комплекси
Дори шакли: инъекция учун эритма
Таркиби:
Ҳар 5мл қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: темир гидроксид сахароза комплекси эквивалент элементар темирغا 100 мг
ёрдамчи модда: инъекция учун сув етарли миқ.
Тавсифи: тўқ жигар рангидаги эритма, қаҳрабо рангли 5 мл ли шиша ампулаларда.
Фармакотерапевтик гуруҳи: Анемияга қарши восита
АТК коди: B03AC02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси
Анемияга қарши парентерал қўллаш учун препарат, ретикулоэндотелиал тизимда темир ва сахарозага парчланади. Темир препарати, метаболит жараёнлари бошқаради. Сфероидал темир-карбонсувли нанозаррачалардан иборат коллоид эритмани ифодалайди. Темир (III) гидроксиднинг кўп ядролли марказлари ташқаридан сахарозанинг кўпгина ноковалент боғланган молекулалари билан ўралган. Натижада молекуляр вазни 43 кД бўлган мажмуа ҳосил бўлади, бунинг натижасида унинг ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилиши мумкин бўлмайди. Ушбу мажмуа барқарор ва физиологик шараитларда темир ионларини ажратмайди. Темир ушбу мажмуада табиий ферритинга монанд тузилмалар билан боғланган. Темир сахаратнинг трансферрин билан солиштирилганда анча паст барқарорлиги туфайли трансферрин фойдасига рақобатдош темир алмашинуви кузатилади. Натижада 24 соат давомида тахминан 31 г темир ташилади. Полициклик темир гидроксиди протеин лиганди – жигар митохондрияси апоферритини билан мажмуа ҳосил қилганидан сўнг қисман ферритин кўринишида сақланади. Гемоглобин кўрсаткичи темир (II) сакловчи дори воситалари билан муолажа қилгандан кўра тезроқ ва кўпроқ аниқлик билан ошади. 100 мг темир (III) юбориш гемоглобинни 2-3% га ошишига олиб келади; ҳомилдорлик вақтида – 2% га. Препаратнинг токсиклиги жуда паст. Терапевтик индекси 20 (200/7) га тенг.

Фармакокинетикаси

Бир мартали вена ичига (в/и) 100 мг темир сакловчи дозаси юборилганда, темирнинг қон плазмасидаги максимал концентрацияси (C_{max}) – тартиқ 538 мкмоль га, инъекциядан сўнг 10 дақиқадан кейин эришилади. Қон зардобда ферритиннинг миқдори в/и юборилгандан сўнг тахминан 7-9 кунни максимумга етади ва тахминан 3 ҳафтадан кейин аввалги даражага қайтади. Юқори гематопозэни кейинги 6-8 ҳафтада кузатиш мумкин.

Тақсимлиниши

Марказий камеранинг тақсимлиниш ҳажми (V_d) зардоб ҳажмига – тахминан 3 литрга деярли мувофиқ. V_d мувозанат ҳолатида тахминан 8 литрни ташкил қилади (бу темирнинг организми суюқ муҳитларида кам тақсимлинишига ишора қилади).

Метаболизми ва чиқарилиши

В/и темир декстрани кўринишида юборилган темир фагоцитловчи макрофаг тизими (ФМТ) томонидан тез сингиб кетади, айниқса жигар, талоқ ва суюқ кўмигага томонидан. ФТМ ҳужайралари темир (III) гидроксид декстранини ишғол қилишади ва темирни декстранинг карбонсувли бирикмасидан ажратиб уни организм учун бемалол қилиб қўйишади. Элементар темир плазмага қайтади, трансферрин билан боғланади ва иликка ўтган ҳолда темирнинг физиологик шакллари – ферритин ёки гемосидерин шаклида ғамланади, гемоглобин синтезида иштирок этади. Ярим чиқарилиш даври (Т_{1/2}) тахминан 6 соат. Темирнинг 2/3 қисми эритроцитлар, ўт-сафро ва ажралган эпителий ҳужайралари билан МИЙ (меъда-ичак йўли) орқали чиқарилади. Мажмуа йўлчани туфайли (165 000 дальтон) организмдан буйрақлар орқали кам чиқарилади. Биринчи 4 соат давомида буйрақлар орқали умумий клиренсдан 5% дан кам темир чиқарилади. 24 соат ўтганидан сўнг зардобдаги темир миқдори аввалги ҳолатига (юборишдан олдин) қайтади ва тахминан 75% сахароза қон-томир тизимини тарқ этади.

Қўлланилиши

Темир танқислиги ҳолатлари:
• темир миқдорини тез тиклаш заруряти туғилганда (шу жумладан темир танқислиги анемияси ва ўткир постгеморрагик анемия);
• темирнинг перорал препаратларини қабул қила олмаслик ёки муолажа тартибига риоя қилинмаганда;
• ичакнинг фаол яллиғлиниш касалликлари мажудлиги, темирнинг перорал препаратларини ишлатишни имкони бўлмаганда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Доза касаллик оғирлиги, организм ҳолати, беморнинг ёши, вазни ва буйрақлар фаолиятига қараб аниқланади. В/и (оқим билан ёки томчилатиб) ёки диализ тизимининг веноз майдонига юборилади.

Биринчи терапевтик дозасини юборишдан аввал синама-доза юбориш зарур. Агар кузатув даврида дорини қабул қила олмаслик белгилари кузатилса, дарҳол тўхтатиш лозим.
Доза индивидуал тарзда, темирнинг организмдаги умумий танқислигини ҳисобга олган ҳолда махсус формула орқали ҳисобланади.
Томчилатиб юбориш:

Артериал босимнинг (АБ) яққол пасайиши ва эритмани веноз олди бўшлиғига тушиш ҳавфини камайтириш учун Линдаферни томчили инфузия ёрдамида юбориш афзалроқ. Бевоисита инфузиядан олдин препаратни 0,9% ли натрий хлорид эритмасида 1:20 нисбатда (масалан, 1 мл (20 мг темир) ни 20 мл 0,9% ли натрий хлорид эритмасида) эритиш лозим. Олинган эритма куйдаги тезликда юборилади: 100 мг темир – 15 дақиқадан кам бўлмаган вақтда; 200 мг темир – 30 дақиқа давомида; 300 мг темир – 1,5 соат давомида; 500 мг темир – 3,5 соат давомида. Тана вазига нисбатан 7 мг/кг темирни ташкил қиладиган максимал қабул қилина оладиган бир мартали дозани юбориш препаратнинг умумий дозасидан қатъий назар камида 3,5 соат давомида амалга оширилиши лозим.

Биринчи терапевтик дозасини юборишдан олдин синама-доза юбориш зарур: 1 мл препарат (20 мг темир) катталар ва тана вазни 14 кг дан юқори бўлган болаларга 15 дақиқа давомида. Ножўя ҳолатлар бўлмаса, эритманинг қолган қисмини тавсия этилган тезликда юбориш лозим.

<i>Линдафер дозаси (темир мг да)</i>	<i>Линдафер дозаси (Линдафер мл да)</i>	<i>0,9% ли NaCl нинг максимал суюлтириш ҳажми (мл)</i>	<i>Инфузи янинг миқимал вақти (минут)</i>
50	2,5	50	8
100	5	100	15
200	10	200	30

Эслатма: Линдаферни паст концентрацияларга суюлтириш жоиз эмас.

Оқим билан юбориш:

Препаратни шунингдек суюлтирилмаган шаклда в/и секин, дақиқасига 1 мл (20 мг темир) тезликда юбориш мумкин (масалан, 5 мл препарат (100 мг темир) 5 дақиқа давомида юборилади). Максимал ҳажми битта инъекция учун 10 мл (200 мг темир) препаратдан ошмаслиги лозим.

Инъекциядан сўнг бемор бир мунча вақтга қўлини узатилган ҳолатда тутиб туриши керак.
Биринчи терапевтик дозани оқим билан юборишдан олдин синама-доза юбориш лозим: 1 мл препарат (20 мг темир) катталар ва тана вазни 14 кг дан юқори бўлган болаларга ҳамда тана вазни 14 кг дан кам бўлган болаларга кундузги дозанинг ярмини (1,5 мг/кг темир) – 1-2 дақиқа давомида. Кейинги 15 дақиқа давомида ножўя ҳолатлар бўлмаса, эритманинг қолган қисмини тавсия этилган тезликда юбориш лозим.

Дозани ҳисоблаш:

Доза индивидуал тарзда, темирнинг организмдаги умумий танқислигини ҳисобга олган ҳолда куйдаги формула орқали ҳисобланади:
Темирнинг умумий танқислиги (мг) = тана вазни (кг) x (нормадаги Hb – беморнинг Hb) (г/л) x 0.24* + захирадаги темир (мг).

Тана вазни 35 кг дан кам бўлган беморлар учун: нормадаги Hb = 130 г/л, захирадаги темир миқдори = тана вазндан 15 мг/кг.

Тана вазни 35 кг дан кам бўлган беморлар учун: нормадаги Hb = 150 г/л, захирадаги темир миқдори = 500 мг.

Кoeffициент 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (темирнинг гемоглобиндаги миқдори = 0,34%; қон ҳажми = тана вазига нисбатан 7 %; коoeffициент 1000 = «г» ни «мг» ўтказиш).

Препаратнинг организмдаги темир танқислигини тиклаш учун юбориладиган умумий ҳажми (кумулятив терапевтик дозаси) (мл да):

Темирнинг умумий ҳажми (мг)

<i>Тана вазни (кг)</i>	<i>Препаратнинг юборилиши учун кумулятив терапевтик дозаси :</i>							
	<i>Hb 60 г/л</i>		<i>Hb 75г/л</i>		<i>Hb 90г/л</i>		<i>Hb105 г/л</i>	
	<i>мг Fe¹</i>	<i>мл</i>	<i>мг Fe</i>	<i>мл</i>	<i>мг Fe</i>	<i>мл</i>	<i>мг Fe</i>	<i>мл</i>
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	1
15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

¹Fe – темир.

Эслатма: Жадвал ва мувофиқ формула фақатгина темир танқислиги анемияси мавжуд беморларга дозани аниқлаш учун тадбиқ қилинади. Жадвал ва формула қон йўқотиш натижасидаги беморларнинг темир миқдорини аниқлаб тиклаш учун ишлатилмаслиги лозим.

Юборишлар сонини врач аниқлайди, бироқ кунорадан кам эмас.

Стандарт дозаси:

Катталар, шу жумладан кекса (65 ёшдан ю ори) беморлар: 5-10 мл (100-200 мг темир), гемоглобин миқдорига қараб ҳафтагисига 1-3 марта.

Болалар: препаратни болаларда қўллашга доир фақатгина чекланган маълумотлар мавжуд. Зарур ҳолларда гемоглобин миқдорига қараб ҳафтагисига 1-3 марта тана вазига нисбатан 0,15 мл/кг препарат (3 мг темир) юбориш тавсия қилинади.

Максимал кўтара оладиган бир мартали дозаси:

Катталар, шу жумладан кекса (65 ёшдан ю ори) беморлар:

– Оқим билан юбориш учун: 10 мл (200 мг темир), беморлар дозаси дозиметрия камиди 10 дақиқа.

– Томчилатиб юбориш учун: кўрсатмага қараб бир мартали дозаси 500 мг темирғача етиши мумкин. Максимал рухат этилган бир мартали дозаси тана вазига нисбатан 7 мг/кг темирни ташкил қилади ва ҳафтагисига бир марта юборилади, бироқ у 500 мг темирдан ошмаслиги лозим.

Умумий терапевтик дозаси максимал рухат этилган дозасидан юқори бўлган ҳолатларда препаратни бўлиб юбориш тавсия қилинади.

Муолажа бошланганидан сўнг 1-2 ҳафта ўтгач гематологик кўрсаткичлар яхшиланиши кузатилмаса, билғламчи ташхисни қайта кўриб чиқиш лозим. Қоида сифатида, юқори дозалар ножўя ҳолатларнинг ошиши билан боғлиқлиги топилган.

Қон йўқотиш ёки аутологик қон топширишдан кейинги темир миқдорини тиклаш учун дозасини ҳисоблаш:

Темир танқислигини тиклаш учун зарур бўлган препарат дозаси куйдаги формула орқали ҳисобланади:
Агар йўқотилган қон миқдори аниқ бўлса:
в/и 200 мг темир юборилиши (10 мл препаратга тенг) 1 бирлигидеги қон (400 мл 150 г/л концентрацияли Hb га тенг) куйиш сингари Hb концентрацияси ошишига олиб келади.

Тиклаш зарур бўлган темир миқдори (мг) = йўқотилган қон бирлиги миқдори x 200 ёки зарур ҳажм (мл) = йўқотилган қон бирлиги миқдори x 10.

Hb миқдори камайганда: темир ғамланишини тиклаш талаб қилинмаслиги шарти билан бундан олдинги формуладан фойдаланинг.

Тикланиши зарур бўлган темир миқдори [мг] = тана вазни [кг] x 0,24 x (нормада Hb – беморнинг Hb) (г/л).

Масалан: тана вазни 60 кг, Hb танқислиги 10 г/л => зарур бўлган темир миқдори ~ 150 мг => зарур бўлган препарат ҳажми 7,5 мл.

Ўзига ҳос клиник ҳолатларидаги қўллаш усули ва дозалари

Диализ тизимига юбориш:

Линдаферни в/и инъекция шаклида юбориш қондасига қатъий риоя қилган ҳолда бевоисита диализ тизимининг веноз майдонида юбориш мумкин. Препарат дозаси 0,9% ли натрий хлорид эритмасида 15 дақиқадан кам бўлмаган вақт ичида гемодиализ сеансининг охириги 2 соатида юборилади.

Темирнинг мулта тан ислиги (анемияни тузатиш фазаси):

Диализнинг бир сеансига 30-50 мг темир ёки 6-10 ҳафта давомида 1000 мг темир.

Тутиб турувчи терапия фазаси:

Турли режимида турли дозалар буюрилади:

Диализнинг бир сеансига 10-25 мг темир ёки ойига 1 марта 100 мг темир (ферритиннинг зардобдаги концентрациясига қараб).

Гемоглобинни тузатиш фазаси:

Концентрацияни 10 г/л га ошириш учун 150 мг темир.

Ножўя таъсирлари

Ҳозирги вақтда Линдафер препарати юборилишига вақтинчалик ва балким, сабабли алоқаси бор қуйида келтирилган ножўя ҳолатлари маълум. Барча симптомлар камдан-кам кузатилган (вужудга келиш частотаси 0,01% дан кам ва 0,001% га тенг ёки кўпроқ).

Аллергик реакциялар: эритема, қичишиш, тошма, аллергия, анафилактоид реакциялар, шу жумладан юз шиши, хижилдоқ шиши.

Асаб тизими томонидан: бош айланиши, бош оғриғи, хушдан кетиш, парестезиялар.

Юрак - он томир тизими томонидан: юракнинг уриб кетиши, тахикардия, АБ нинг пасайиши, коллаптоид ҳолатлар, иссиқлик ҳисси, қоннинг юз соҳасига "куйилиши", периферик шиллар, лимфа туғунларининг катталашиси.

Нафас олиш тизими томонидан: кўкракда оғриқ ва оғирлик ҳисси, бронхоспазм, ҳансирош.

Ов ат азм иллиши тизими томонидан: қоринда тарқалган оғриқлар, эпигастрал соҳада оғриқ, диарея (ич кетиши), таъм билишининг бузилиши, кўнгил айниши, қусиш, вақтинчалик таъм билиш ҳислари (хусусан, оғиздан "металл" таъмининг келиши).

Таянч - аракат тизими томонидан: артралгия, белда оғриқ, бўғимларда шиш, миалгия, оёқ-қўлларда оғриқ.

он яратув тизими томонидан: билирубин даражасининг ошиши ва қон зардобдаги кальция миқдорининг камайиши.

Ма аллиш реакциялар: юборилган жойда оғриқ ва шиш (айниқса препаратнинг экстравазал тушишида), флещи, ачиши, гематома.

Бош алар: астенция, ҳолсизлик, тери қопламанинг бўзарлиши, тоби қочилиқ, тана ҳароратининг ошиши, титраш.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- препаратга нисбатан ўта юқори сезувчанлик;
- темир танқислиги билан боғлиқ бўлмаган анемия;
- темирнинг ортикчаллиги (гемосидероз, гемохроматоз) ёки унинг сарфланиши бузилиши белгилари;
- ҳомилдорликнинг I-уч ойлигига қўллаш мумкин эмас.

Эҳтиёткорлик билан

- буйрак/жигар еттишмовчилиги;
- қандли диабет («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг);
- бронхиал астма;
- элсема;
- полвалент аллергия;
- ўткир инфекцион касалликлар;
- зардобнинг паст темир боғлаш қобилияти ва/ёки фольи кислотаси тақсирлиги эга беморлар;
- ҳомилдорлик (II-III-уч ойлиги) ва лактация даври;
- бошлар ёши (18 ёшгача) (хавфсизлиги ва самарадорлиги хусусида маълумотлар етарлича эмаслиги муносабати билан);
- перманентли диализ катетерлариға эга беморлар.

Дорилар билан ўзаро таъсири

Темирнинг ичга қабул қилинадиган шакли билан бир вақтда қўлламаслик лозим, чунки темирнинг МИЙ орқали сўрилиши камайди. Темирнинг перорал препаратлари билан муолажани охириги инъекциядан сўнг 5 кундан кам бўлмаган вақтдан кейин бошлаш мумкин.

Линдаферни битта шприцда фақат 0,9% ли натрий хлорид эритмаси билан аралаштириш лозим. Бошқа ҳеч қандай в/и юборилувчи эритма ва терапевтик препаратлар қўшилмаслиги даркор, чунки бунда преципитация (чўкма тушиши) ва/ёки бошқа ўзаро фармацевтик таъсир ҳавфи мавжуд.

Шиша, полиэтилен ва поливинилхлориддан бошқа материаллардан тузилган контейнерлар билан мутаносиблиги ўрганилмаган.

Махсус кўрсатмалар

Линдафер препаратини фақат анемия ташхиси мувофиқ лаборатор маълумотлар (масалан, зардобдаги ферритин ёки гемоглобин ва гематокрит, эритроцитлар миқдори ва параметрларини – эритроцитнинг ўртача ҳажми, гемоглобиннинг эритроцитдаги ўртача миқдорини аниқлаш) билан тасдиқлангандагина қўллаш мумкин.

Препаратни юбориш тезлигига қатъий риоя қилиш лозим (тез юборилганда АБ пасайиши мумкин). Ножўя таъсирлари ривожланишининг анча юқори частотаси (жумладан АБ нинг пасайиши), шу жумладан оғирлари ҳам, дозанинг оширилиши билан боғлиқ. Шунди қилиб, «Қўллаш усули ва дозалари» бўлимидаги препаратнинг юборилиш вақти қатъий риоя қилиниши лозим, ҳатто бемор препаратни максимал кўтара оладиган бир мартали доздада олмаган бўлса ҳам.

Препаратни юбориш мубайнида гемодинамика параметрларини назорат қилиш зарур.

Препаратни олиб бўшлиғига тузишидан сақланиш керак, чунки бу тўқима некрози ва терининг жигар рангга бўялишига олиб келади. Ушбу асорат ривожланганда (агар игна томтирдан чиқарилмаган бўлса) оз миқдорда наргий хлориднинг 0,9% ли эритмасини юбориш тавсия қилинади. Темир чиқарилишини тезлаштириш ва уни атрофдаги тўқималарга янада сингишини анча юқори частотаси (жумладан АБ нинг пасайиши), шу жумладан оғирлари ҳам, дозанинг оширилиши билан боғлиқ. Шунди қилиб, «Қўллаш усули ва дозалари» бўлимидаги препаратларни суртиш тавсия қилинади (гель ва мазини энгил ҳаракатлар билан, ишқаламасдан суртилади).

Препаратни чўкма мавжуд бўлганда юбориш мумкин эмас.

1 мл препаратда 300 мг гача сахароза (қанд) мавжуд. Ушбу маълумотларни қандли диабет мавжуд бўлган беморларда эътиборга олиш лозим.

Ҳомилдорлик ва лактация даврида қўллаш мумкин эмас. II

Ҳомилдорликнинг I-уч ойлигида қўллаш қўлланилмаслиги, II ва III-уч ойлигида препарат, унинг она савдига учун тахмин қилинадиган фойдаси, хомилада кузатилиши мумкин бўлган хавфидан устун деб топилган ҳоллардагина қўлланади. Лактация даврида эмизишни вақтинчалик тўхтатиб туриш ҳақидаги савол қўриб чиқишлиши керак.

Автомобилни бошқариш ва бошқа мураккаб механизмлар билан ишлашга таъсир қилиши

Мўлт (марказий нерв тизими) томонидан ноижўя таъсирлари пайдо бўлганда автомобил бошқариш ва потендал ҳавфли механизмлар билан ишлашдан тийилиш лозим.

Дозанинг ошириб юборилиши

Белг