

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2015 жылғы “\_20”\_03\_  
№ 208 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада қолданылуы  
жөніндегі нұсқаулық**

**Клексан®**

**Саудалық атауы**

Клексан®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Натрий эноксапарині

**Дәрілік түрі**

Инъекцияға арналған 2000 анти-Ха ХБ/0,2 мл ерітінді, бір дозалық инені қорғау жүйесі бар алдын ала толтырылған 2 еккіш

Инъекцияға арналған 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл ерітінді, бір дозалық инені қорғау жүйесі бар алдын ала толтырылған 10 еккіш

Инъекцияға арналған 6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл ерітінді, бір дозалық инені қорғау жүйесі бар алдын ала толтырылған 2 еккіш

Инъекцияға арналған 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл ерітінді, бір дозалық инені қорғау жүйесі бар алдын ала толтырылған 10 еккіш

**Құрамы**

Бір еккіштің құрамында

*белсенді зат* - натрий эноксапарині 20 мг (2000 анти-Ха ХБ/0,2 мл доза үшін), 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.

**Сипаттамасы**

Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

**Фармакотерапиялық тобы**

Антикоагулянттар. Тікелей антикоагулянттар (гепарин және оның туындылары). Натрий эноксапарині.

АТХ коды В01АВ05

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

Эноксапариннің фармакокинетикалық параметрлері препараттың тері астына бір реттік және қайталап енгізулерінен кейін және бір реттік көктамыршілік инъекциясынан соң ұсынылған дозаларында (валидацияланған амидолитикалық әдістер) плазмадағы анти-Х және анти-Па белсенділігінің уақытша динамикасы негізінде бағаланды.

#### *Биожетімділігі*

Тері астына енгізгеннен кейін эноксапарин тез және толық дерлік сіңеді (100% жуық). Плазмадағы жоғары шекті белсенділігі енгізілгеннен кейін 3 және 4 сағат арасында байқалады. Осындай жоғары шекті белсенділігі (анти-Ха ХБ түрінде көріністелген) алдын алу емі жағдайында  $0,18 \pm 0,04$  (2 000 анти-Ха ХБ кейін),  $0,43 \pm 0,11$  (4 000 анти-Ха ХБ кейін) және емдік терапияда  $1,01 \pm 0,14$  (10 000 анти-Ха ХБ кейін) құрайды. 3 000 анти-Ха ХБ дозада көктамыр ішіне болуы енгізілгеннен кейін әріқарай 100 анти-Ха ХБ/кг дозада тері астына әр 12 сағат сайын енгізгенде анти-Ха факторы -  $1,16$  ХБ/мл ( $n=16$ ) деңгейлеріндегі алғашқы шегі және 88% тепе-тең концентрация деңгейіне сәйкес орташа экспозициясы байқалады. Тепе-тең концентрациясына емнің 2-ші күні жетеді. Ұсынылатын дозалар шегінде эноксапарин фармакокинетикасы дозаға байланысты. Жекеше және жекешеаралық ауытқымалылығы төмен. Дені сау еріктілерде тәулігіне 1 рет тері астына қайталап 4 000 анти-Ха ХБ енгізгеннен кейін тепе-тең жағдайға бір реттік дозадан кейінгіден шамамен 15% жоғары эноксапариннің орташа белсенділігімен екінші күні жетеді. Қанығу сатысындағы эноксапариннің белсенділік деңгейлері бір реттік доза фармакокинетикасы бойынша жақсы жорамалданады. Тәулігіне екі рет 100 анти-Ха ХБ/кг көп реттік тері астына енгізуден кейін қанығу сатысына, тиісінше, шамамен 1,2 және 0,52 анти-Ха ХБ/мл тең ең жоғары және ең төмен анти-Ха белсенділік деңгейлерінде және бір реттік дозадан кейінгіден шамамен 65% жоғары орташа экспозициясымен 3-4 күндері жетеді.

Натрий эноксапаринінің фармакокинетикасы тұрғысынан қарағанда, қанығу сатысындағы бұл айырмашылық алдын ала болжанады және емдік аралық шегінде болады. Тері астына енгізгеннен кейін қан плазмасындағы анти-Па белсенділігі шамамен анти-Ха белсенділігінен 10 есе төмен. Орташа ең жоғары анти-Па белсенділігі теріастылық инъекциядан кейін шамамен 3-4 сағаттан соң байқалады және тәулігіне екі рет 100 анти-Ха ХБ/кг дозасын қайталап енгізгенде  $0,13$  анти-Па ХБ/мл-ге жетеді. Эноксапарин мен тромболитикалық препараттарды бірге қабылдағанда фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі байқалмаған.

#### *Таралуы*

Натрий эноксапарині анти-Ха белсенділігінің таралу көлемі шамамен 5 литр құрайды және қан көлеміне жақындайды.

### *Метаболизмi*

Натрий эноксапаринi, кoбiнесе, бауырда метаболизденедi (десульфаттану, деполимеризациялану).

### *Шығарылуы*

Терiастылық инъекциядан кейiн байқалатын анти-Ха белсендiлiгiнiң жартылай шығарылу кезеңi төмен молекулалық гепариндерде (ТМГ) фракцияланбаған гепариндердегiден жоғары. Эноксапаринге терiастылық бiр реттiк дозадан кейiн 4 сағатқа жуық және қайта дозалағаннан кейiн 7 сағатқа жуық жартылай шығарылу кезеңiмен монофазалы шығарылу тән. Төмен молекулалы гепаринде (ТМГ) анти-IIa белсендiлiгiнiң плазмалық белсендiлiк төмендеуi анти-Ха белсендiлiгiнен тез басталады. Эноксапарин және оның метаболиттерi бүйрек арқылы (қанықпайтын механизм) және өтпен шығарылады. Анти-Ха белсендiлiгi бар фрагменттердiң бүйректiк клиренсi енгiзiлген дозаның 10% жуығын, ал белсендi және белсендi емес компоненттерiнiң жалпы бүйректiк экскрециясы 40% дозаны құрайды.

### *Қауiп тобындағы емделушiлер*

#### *Егде жастағы науқастар*

Осы қауымда бүйрек функциясы физиологиялық тұрғыдан төмен болғандықтан, шығарылуы баяулайды. Бұл өзгерiс алдын алу емiнде, егер осы емделушiлердiң бүйрек функциясы қолайлы шектерде қалса, яғни ол сәл ғана төмендесе, дозалануына және енгiзу режимiне әсер етпейдi. ТМГ емiне кiрiспес бұрын Кокрофт формуласын қолданып, 75 жастан асқан емделушiлерде бүйрек функциясын жүйелi түрде бағалап отыру маңызды («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

*Ауырлығы жеңiлден орташа дәрежеге дейiнгi бүйрек жеткiлiксiздiгi (яғни, креатинин клиренсi > 30 мл/мин)*

Кейбiр жағдайларда эноксапарин емдiк терапия ретiнде қолданылғанда артық дозалануды болдырмау үшiн айналымдағы анти-Ха фактор белсендiлiгiне мониторинг жасау пайдалы болады («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

#### *Гемодиализде жүрген науқастар*

ТМГ жүйеде қан ұюын болдырмау үшiн жеткiлiктi дозаларда диализдiк жүйенiң артериялық тармағына енгiзiледi.

Негiзiнен, артық дозалану жағдайларын немесе препарат жалпы қан ағымына түсiп, бүйрек жеткiлiксiздiгiнiң терминалды сатысымен байланысты жоғары анти-Ха белсендiлiгiн туындататын жағдайларды қоспағанда, фармакокинетикалық параметрлерi өзгерiссiз қалады.

### **Фармакодинамикасы**

Эноксапарин – бұл стандартты гепариннiң тромбозға қарсы және антикоагулянттық әсерлерi өзара байланыспаған төмен молекулалы гепарин. Оған анти-IIa немесе тромбинге қарсы белсендiлiгiнен едәуiр жоғары анти-Ха белсендiлiгi тән. Эноксапаринге тән белсендiлiктiң осы екi түрi арасындағы арақатынас 3,6 құрайды. Алдын алу дозаларында iшiнара белсендiленген тромбопластин уақытына (ИБТУ) айтарлықтай ықпалын тигiзбейдi. Емдiк дозаларында ИБТУ белсендiлiгiнiң жоғарғы шегiнде

бақылану уақытынан 1,5-2,2 есе ұзаруы мүмкін. Бұл ұзару тромбинге қарсы қалдық әсерін көріністейді.

*Жедел ауру салдарынан төсек режимінде жүрген емделушілерде көктамырлық тромбоэмболия ауруларының алдын алу емі*

2 000 анти-Ха ХБ/0,2 мл (20 мг/0,2 мл) және 4 000 анти-Ха ХБ/0,4 мл (40 мг/0,4 мл) эноксапариннің плацебомен салыстырылатын қауіпсіздігі мен тиімділігін зерттеу бойынша рандомизацияланған қосарлы-жасырын салыстырмалы зерттеуінде (MEDENOX) препарат енгізу көктамырлық тромбоэмболия ауруларының даму қаупі орташа 1102 емделушіде немесе жедел ауру салдарынан кем дегенде 3 күн төсек режимінде жатқан емделушілерде көктамырлық тромбоэмболия ауруларының алдын алу үшін 6-14 күн бойы тәулігіне 1 рет тері астына салынды. Осы емделушілерде 40 жастан асқанда жүрек жеткіліксіздігі (NYHA III немесе IV класс), жедел тыныс алу жеткіліксіздігі байқалды, бұл көктамырлық тромбоэмболия ауруларына тән басқа кемінде 1 қауіп факторымен байланысты (75-тен асқан жас, обыр, сыртартқыда көктамырлық тромбоэмболия ауруларының болуы, семіздік, көктамырлардың варикозды кеңеюі, гормональді ем, созылмалы жүрек немесе тыныс алу жеткіліксіздігі) созылмалы тыныс алу жеткіліксіздігі, жедел жұқпалы аурулар немесе жедел ревматизм аурулары барын айғақтайды.

Бұл зерттеуде көктамырлық тромбоэмболия асқынуларының жоғары даму қаупімен (жедел миокард инфарктісі; жүрек аурулары, мысалы, антикоагулянттар қабылданатын ем қажет болатын аритмия немесе клапан зақымдануы; интубациясы бар емделушілер немесе соңғы 3 айда инсульт алған емделушілер) ауруханаға жатқызылған емделушілер қамтылмаған.

Тиімділіктің бастапқы түпкі нүктесі 10-шы күні ( $\pm 4$ ) білінген көктамырлық тромбоэмболия құбылыстарының жиілігі болды және келесі жағымсыз құбылыстар жиілігі бойынша айқындалды:

- симптоматикалық ТКТ бар емделушілерде жүйелі флебографиямен (83,4% тексеруден өткен емделушілерде) немесе доплер ультрадыбыстық тексеруінде (16,6% тексеруден өткен емделушілер) құжат жүзінде расталған тереңдегі көктамырлар тромбозы (ТКТ)

- өкпе ангиографиясы немесе спиральді КТ-сканирлеу арқылы расталған өкпе артериясының өлімге әкелмейтін симптоматикалық эмболиясы

- немесе өліммен аяқталатын өкпе артериясының эмболиясы

Көктамырлық тромбоэмболия құбылыстары жиілігінің едәуір азаюы тексеруден өткен 866 емделушіде 10-шы күні ( $\pm 4$ ) 4 000 анти-Ха ХБ/0,4 мл (40 мг/0,4 мл) эноксапарин қабылдау тобында, плацебо тобындағы ( $p=0,0002$ ) 43/288-бен (14,9%) салыстырғанда, 16/291 (5,5%) мәнінде байқалды. Бұл әсер плацебо тобындағы ( $p=0,0004$ ) 41/288-бен (14,2%) салыстырғанда, негізінен, 4 000 ХБ анти-Ха /0,4 мл (40 мг /0,4 мл) эноксапарин қабылдау тобындағы 16/291 (5,5%) ТКТ (проксимальді және дистальді) жағдайлары жалпы санының едәуір азаюынан болады. Тереңдегі көктамырлар тромбозы, негізінен, асимптоматикалық сипатта

болды (симптоматикалық ТКТ тек 6 жағдайы). Клиникалық оң әсері 3 айдан соң байқалды.

Эноксапаринмен 4 000 ХБ анти-Ха/0,4 мл (40 мг/0,4 мл) дозада емделу кезінде қайта ауруханаға жату 59% емделушіде тіркелген.

Препарат қолдану қауіпсіздігіне қатысты, инъекция салған жердегі >5 см гематомалар немесе экхимоздар күніне 4 000 ХБ анти-Ха/0,4 мл (40 мг/күн) эноксапарин қабылдау тобында плацебо тобындағыдан едәуір жиірек байқалды. Осы зерттеуде 2 000 ХБ анти-Ха/0,2 мл (20 мг/0,2 мл) эноксапарин мен плацебо арасындағы тиімділігінің елеулі айырмашылықтары анықталмаған.

*Кейіннен тері арқылы коронарлық араласу ұсынылатын немесе ұсынылмайтын емделушілер үшін тромболитикалық препараттармен біріктірілген ST сегменті көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу*

Ауқымды көп орталықтық зерттеуде фибринолитикалық ем жүргізілген ST сегменті көтерілуімен жедел миокард инфарктісі бар 20 479 емделуші эноксапаринді не 3 000 анти-Ха ХБ-дан көктамыршілік болюсті енгізу түрінде, кейіннен 100 ХБ анти-Ха /кг дозада тері астына баяу енгізумен, одан кейін әр 12 сағат сайын 100 анти-Ха ХБ/кг дозада тері астына енгізумен алу үшін, не фракцияланбаған гепаринді 60 ХБ/кг дозада (көп дегенде 4 000 ХБ) көктамыршілік болюсті енгізу жолымен, кейіннен ішінара белсенділендірілген тромбопластин уақыты параметрі бойынша түзетілген дозада үздіксіз енгізумен алу үшін рандомизацияланған. Эноксапаринді тері астына енгізу стационардан шығарылғанша немесе көп дегенде 8 күн ішінде жүргізілді (75% жағдайда кемінде 6 күн). Гепарин алған емделушілердің жартысында препарат енгізу 48 сағаттан аз уақыт (89,5% жағдайда 36 сағат немесе одан көп) атқарылды. Емделушілердің бәрінде де ацетисалицил қышқылымен емдеу кем дегенде 30 күн жүргізілді. Эноксапарин дозасы 75 жастағы немесе одан асқан емделушілер үшін түзетілген: 75 ХБ/кг теріастылық инъекция түрінде әр 12 сағат сайын, бастапқы көктамыршілік болюсті инъекциясыз.

Осы жасырын зерттеу барысында 4716 (23%) емделушіге тромбозға қарсы еммен тері арқылы коронарлық араласу жасалды. Емделушілер, егер эноксапариннің соңғы теріастылық инъекциясы баллон үрленгенше 8 сағаттан аз уақыт бұрын жасалса, препараттың қосымша дозасын алмаған; емделуші, егер эноксапариннің соңғы теріастылық инъекциясы баллон үрленгенше 8 сағаттан көп уақыт бұрын жасалса, 30 анти-Ха ХБ/кг көктамыршілік болюсті инъекциясын алған.

Эноксапарин қолданған кезде бастапқы түпкі нүктеге жету жиілігінің едәуір азаюы байқалды [құрамдас түпкі нүкте: зерттеуге алынғаннан кейінгі 30 күн ішінде миокард инфарктісінің қайталануы және кез келген себеппен өлу: эноксапарин тобында 9,9%, фракцияланбаған гепарин қабылдау тобындағы 12%-бен салыстырғанда (салыстырмалы қауіптің 17% азаюы ( $p < 0,001$ ))]. Миокард инфарктісінің қайталану жиілігі эноксапарин тобында едәуір аз болды (5%-бен салыстырғанда 3,4%,  $p < 0,001$ , салыстырмалы қауіптің 31% азаюы). Өліммен аяқталу жиілігі эноксапарин

тобында аз болды, ем топтары арасында статистикалық мәнді айырмашылық болмаған (7,5%-бен салыстырғанда 6,9%,  $p=0,11$ ).

Бастапқы түпкі нүкте аясында эноксапарин қолданудың оң әсері қосалқы топтарға (жасы, жынысы, инфаркт орналасуы, диабет немесе миокард инфарктісінің сыртартқыда болуы, тромболитикалық препараттар типі және алғашқы клиникалық белгілері мен емді бастамалау арасындағы аралық бойынша) бөлінуіне қарамастан келісімді болды.

Зерттеуге алынғаннан кейінгі 30 күн ішінде коронарлық ангиопластикалық операция жасалған емделушілерде (13,9%-бен салыстырғанда 10,8%, салыстырмалы қауіптің азаюы 23%), сондай-ақ коронарлық ангиопластикалық операция жасалмаған емделушілерде (11,4%-бен салыстырғанда 9,7%, салыстырмалы қауіптің азаюы 15%) бастапқы тиімділігіне қатысты фракцияланбаған гепарин қолданумен салыстырғанда эноксапарин қолдану кезіндегі оң әсері көрініс берді.

Ауқымды қан кетулер жиілігі 30 күн ішінде, гепарин тобымен салыстырғанда (1,4%), эноксапарин тобында (2,1%) едәуір жоғарырақ ( $p<0,0001$ ) болды. Бассүйекішілік қан кетулер жиілігі екі топта да ұқсас болса да, гепарин тобымен салыстырғанда (0,1%), эноксапарин тобында (0,5%) асқазан-ішектен қан кету жиілігі өте жоғары болды (гепарин қабылдау аясындағы 0,7%-бен салыстырғанда эноксапарин қабылдау кезінде 0,8%).

Жалпы клиникалық пайдасын бағалауға арналған құрамдас критерийлерді талдау эноксапариннің фракцияланбаған гепариннен статистикалық мәнді артықшылығын ( $p<0,0001$ ) көрсетті: эноксапарин пайдасына салыстырмалы қауіптің азаюы (12,8%-бен салыстырғанда 11%) 30 күн ішінде өлімге әкелу, миокард инфарктісінің қайталануы немесе ауқымды қан кетудің [миокард инфарктісі кезіндегі тромболиз критерийлері (TIMI)] ескерілуімен құрамдас критерий үшін 14% және 30 күн ішінде өлімге әкелу, миокард инфарктісінің қайталануы немесе бассүйекішілік қан кетудің ескерілуімен құрамдас критерий үшін 17% (12,2%-бен салыстырғанда 10,1%) болды.

### **Қолданылуы**

*Инъекцияға арналған 2000 анти-Ха ХБ/0,2 мл; 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл еккіштегі ерітінді:*

- орташа немесе жоғары қауіпті хирургиялық араласулар кезіндегі көктамырлық тромбоз-эмболия ауруларының алдын алуда
- гемодиализ кезінде экстракорпоральді қан айналу жүйесінде қан ұюының алдын алуда (әдетте, ұзақтығы 4 сағат немесе одан аз емшара)

*Инъекцияға арналған 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл еккіштегі ерітінді:*

- жедел терапиялық ауру салдарынан төсек режимінде жүрген емделушілерде терең көктамырлар тромбозының алдын алуда, мыналарды қоса:
  - жүрек жеткіліксіздігі (NYHA III немесе IV класс)
  - жедел тыныс алу жеткіліксіздігі

- көктамыр тромбоэмболиясы қауіп факторларының кем дегенде біреуімен біріккен жедел жұқпалы ауру немесе жедел ревматизм ауруларының көріністері.

*Инъекцияға арналған 6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл; 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл еккіштегі ерітінді:*

- тромболитикалық дәрімен немесе хирургиялық жолмен емдеу қажет болатын өкпе эмболиясын қоспағанда, ауыр клиникалық симптомдарсыз өтетін өкпе артериясының тромбоэмболиясымен біріккен немесе онсыз анықталған тереңдегі көктамырлар тромбозын емдеуде

- тұрақсыз стенокардияны және Q тісінсіз жедел миокард инфарктісін ацетилсалицил қышқылымен біріктіріп емдеуде

- кейіннен тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) ықтималдығына карамастан емделушілер үшін тромболитикалық дәрімен біріктірілген ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеуде.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Бұл гепарин төмен молекулалы гепарин болып табылады.

ТЕРІ АСТЫНА ЕНГІЗУ ҮШІН (гемодиализ жасалатын науқастарды қоспағанда – 2000 анти-Ха ХБ/0,2 мл және 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл еккіштегі ерітінді үшін).

ТЕРІ АСТЫНА ЕНГІЗУ ҮШІН (көктамыршілік болжолы енгізу қажет болатын ST сегменті көтерілуімен өтетін жедел миокард инфарктісі бар науқастарды қоспағанда – 6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл, 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл еккіштегі ерітінді үшін).

Бұл нұсқаулар ересек емделушілерге ғана арналған.

Клексан® бұлшықет ішіне енгізуге арналмаған. Инъекцияға арналған 1 мл ерітінді шамамен 10 000 антиХа ХБ эноксапаринге баламалы.

*Теріастылық инъекция техникасы*

*Инъекцияға арналған 2000 анти-Ха ХБ/0,2 мл; 4000 анти-Ха ХБ/0,4 мл еккіштегі ерітінді:* алдын ала толтырылған еккіш дереу пайдалануға дайын, инъекция енгізер алдында ауа көпіршіктерін шығару үшін поршенге баспау керек.

*Инъекцияға арналған 6000 анти-Ха ХБ/0,6 мл; 8000 анти-Ха ХБ/0,8 мл еккіштегі ерітінді:* 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 керек емес.

Клександы® науқастың шалқасынан жатқан қалпында тері астына енгізген дұрыс. Инъекцияларды іштің біресе сол жақ, біресе оң жақ алдыңғы бүйірдегі немесе артқы бүйірдегі қабырғасына кезек енгізеді.

Инъекция кезінде инені қолдың сұқ саусағы мен бас бармағының арасына қысқан терінің бөлігіне бұрыштап емес, бүкіл ұзына бойына тігінен енгізген жөн. Инъекция кезінде терінің осы бөлігі саусақтар арасына жиырылуы тиіс.

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

Қаптамасында көрсетілген бағыттағыш бойынша қаптамасын жұлып алып, алдын ала толтырылған еккішті блистерлі қаптамадан шығарып алыңыз. Бұл еккішті бүлдіруі мүмкін екендіктен, плунжерден тартпаңыз.

1. Инеден қорғағыш қалпақшасын, оны еккіштен жай ғана шешіп, алып тастаңыз (А суретін қараңыз). Егер дозаны түзету қажет болса, ол емделушіге тағайындалған доза енгізілгенше түзетілу керек.

#### **А суреті**



2. Инъекцияны әдеттегі тәсілмен плунжерді еккіш түбіне дейін итеріп салады (Б суретін қараңыз).

#### **Б суреті**



3. Саусақты плунжер штогында ұстап тұрып, еккішті инъекция орнынан шығарып алыңыз (В суретін қараңыз).

#### **В суреті**



4. Инені өзіңізден және айналаңыздағылардан әріқарай бағыттап, қауіпсіздік жүйесін плунжер штогына қатты басып белсенді іске қосыңыз. Қорғағыш ернеуі инені автоматты түрде жабады, айқын шертілуі қорғаныс белсенділенуін көрсетеді (Г суретін қараңыз).

#### **Г суреті**





5. Еккішті бірден инелерге арналған таяудағы контейнерге тастаңыз (Д суретін қараңыз).

**Д суреті**



**ЕСКЕРТПЕ:**

Қауіпсіздік жүйесін еккіш ішіндегісін түгел енгізгеннен кейін бірден белсенді іске қосуға болмайды.

Қауіпсіздік жүйесін инені емделушінің терісінен шығарған соң ғана белсенді іске қосу керек.

Инъекциядан кейін иненің қалпақшасын ауыстыруға болмайды.

Қауіпсіздік жүйесін стерилизациялау керек емес.

Қауіпсіздік жүйесін белсенді іске қосқанда сұйықтықтың аздап шашырауы болуы мүмкін. Жүйені белсенді іске қосқанда оңтайлы қауіпсіздік үшін оны өзіңізден және өзгелерден әрі итеріңіз.

*Көктамыршілік (болюсті) инъекция техникасы. ST сегменті көтерілуі бар жедел миокард инфарктісін емдеу үшін көп рет қолдануға арналған құтылардағы 30000 анти-Ха ХБ/3 мл Клександы қолдану:*

Емдеуді көктамыршілік болюсті инъекциядан бастайды, оның артынша кідіріссіз теріастылық инъекция енгізіледі. Бастапқы доза 3 000 ХБ (0,3 мл) құрайды. Препарат ерітіндісін градуирленген 1 мл еккіш (инсулинді еккіш) көмегімен көп рет қолдануға арналған құтыдан шығарып алу керек. Эноксапариннің бұл дозасын көктамыр ішіне енгізген жөн. Препаратты басқа да дәрілік заттармен араластыруға немесе бірге енгізуге болмайды. Жүйеде басқа дәрілік препараттардың іздері қалмас үшін және натрий эноксапаринімен араласу мүмкіндігін болдырмас үшін Клександы көктамыр ішіне болюсті енгізер алдында және одан кейін көктамыр катетерін натрий хлориді немесе декстроза ерітіндісінің мол мөлшерімен жуып-шайған жөн. Клександы натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісімен немесе декстрозаның 5% сулы ерітіндісімен енгізу қауіпсіз. Стационар жағдайларында көп рет қолдануға арналған құты кейіннен мына дозаларды енгізу үшін пайдаланылады:

- көктамыршілік болюсті енгізумен бір мезгілде енгізілетін 100 ХБ/кг есебінен, сосын кейіннен әр 12 сағат сайын препаратты тері астына енгізуге арналған 100 ХБ/кг есебінен алғашқы теріастылық инъекцияға қажетті доза

- кейіннен жасалатын тері арқылы коронарлық араласулар кезінде көктамыршілік болюсті енгізуге арналған 30 ХБ/кг доза

### *Жалпы нұсқаулар*

Бүкіл емдеу кезеңі бойына гепаринмен индукцияланған тромбоцитопенияның (ГИТ) даму қаупіне орай, тромбоциттер санына жүйелі мониторинг жасау өте маңызды («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

*Хирургияда көктамырлардың тромбоэмболиялық ауруын алдын алу мақсатында емдеу*

Әдетте, бұл нұсқаулар жалпы наркозбен жасалатын хирургиялық араласуларға арналған. Жұлынға және эпидуральді жансыздандыру жүргізілгенде препаратты операция алдында енгізудің пайдасын жұлын гематомасының теориялық тұрғыдағы жоғары қаупімен салыстыру керек («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

*Дозалау режимі:* күн сайын 1 инъекция.

*Енгізілетін доза:* дозаны хирургия типіне және осы емделушіге тән жеке қауіп негізінде белгілейді.

*Орташа тромбогенді қауіп болатын хирургия*

Орташа тромбогенді қауіп болатын хирургия және тромбоэмболия қаупі жоғары емес емделушілерде тиімді алдын алуға күнделікті 2 000 анти-Ха ХБ (0,2 мл) инъекциялар есебінен жетуге болады. Зерттелген енгізу режимінде алғашқы инъекцияны хирургиялық араласудан 2 сағат бұрын енгізу қарастырылады.

*Жоғары тромбогенді қауіп болатын хирургия*

- сан мен тізе хирургиясы: 4 000 анти-Ха ХБ (0,4 мл) доза тәулігіне 1 рет енгізіледі. Зерттелген енгізу режимінде 4 000 анти-Ха ХБ (толық доза) алғашқы инъекцияны хирургиялық араласудан 12 сағат бұрын енгізу, немесе операцияға дейін 2 сағат бұрын 2 000 анти-Ха ХБ (жарты доза) алғашқы инъекцияны енгізу көзделеді.

- басқа да жағдайлар: егер хирургиялық араласу типімен (әсіресе, онкохирургия) және/немесе нақты науқаспен (әсіресе, сыртартқысында көктамыр тромбоэмболиясы болса) байланысты көктамыр тромбоэмболиясының жоғары қаупі бар болса, сан немесе тізе хирургиясы сияқты жоғары қауіпті ортопедиялық хирургия кезінде тағайындалатын дозаға тең алдын алу дозасын қолдану қажет болуы мүмкін.

*Емдеу ұзақтығы*

ТМГ емін науқастың белсенді қозғалу қабілеті толығымен қалпына келгенше аяққа арналған компрессиялық шұлықтармен әдеттегі демеу әдістерімен қатар жүргізген жөн:

- жалпы хирургияда, егер осы науқас үшін көктамырлық тромбоэмболия қаупі болмаса, ТМГ емінің ұзақтығы 10 күннен аз болуы тиіс («Айрықша нұсқауларын» қараңыз);

- санға жасалатын хирургиялық операциядан кейін 4-5 апта бойына күнделікті 4 000 анти-Ха ХБ эноксапарин енгізумен атқарылатын алдын алу емінің емдік әсері дәлелденген болса;

- егер көктамырлық тромбоэмболия қауіптілігі ұсынылған емдеу ұзақтығынан кейін де сақталса, атап айтқанда, ішуге арналған

антикоагулянттар тағайындау арқылы алдын алу емін ұзарту қажет болуы мүмкін.

Оның үстіне, төмен молекулалы гепариндермен немесе ішуге арналған антикоагулянттармен ұзақ уақыт емдеудің клиникалық әсері әлі бағаланбаған.

*Медициналық мекемедегі алдын алу емі*

*Тағайындалатын доза:* 40 мг доза, яғни 4 000 анти-Ха ХБ/0,4 мл тері астылық инъекция арқылы тәулігіне 1 рет енгізіледі.

*Ем ұзақтығы:* емдеудің 6 және 14 күн аралығындағы кезеңде әсерін көрсететіні дәлелденген. Қазіргі таңда 14 күннен астам уақыт жүргізілетін алдын алу еміне қатысты тиімділігі мен қауіпсіздігі жөнінде деректер жоқ. Егер көктамырлық тромбоземболия қаупі сақталатын болса, атап айтқанда, ішуге арналған антикоагулянттармен алдын алу емін жалғастыруды қарастыру керек.

*Экстракорпоральді қан айналымы/гемодиализ жүйесінде қан ұюының алдын алу*

*Интраваскулярлы қолдану тәсілі* (диализ арнасының артериялық желісінде). Гемодиализдің қайталанған сеанстарынан өткен науқастардың экстраренальді тазартқыш жүйесінде коагуляцияның алдын алуға емшараның басында диализ арнасының артериялық желісіне бастапқы 100 анти-Ха ХБ/кг дозасын енгізу есебінен жетуге болады. Тамыршілік болуы бір инъекция түрінде енгізілетін бұл доза 4 сағатқа немесе одан аз уақытқа созылатын гемодиализ емшараларына ғана жарамды. Жекеше және жекешеаралық жоғары ауытқушылығын ескеріп, дозаны кейіннен түзетуге болады. Ұсынылатын ең жоғары доза 100 анти-Ха ХБ/кг құрайды. Қан кетулердің даму қаупі жоғары (атап айтқанда, операция алдындағы және операциядан кейінгі диализ) немесе қан кетуі қатты науқастар гемодиализі кезінде диализ емшараларын 50 анти-Ха ХБ/кг (тамырларға қос қатармен жету) немесе 75 анти-Ха ХБ/кг (тамырларға бір қатармен жету) дозаларын пайдаланып жүргізуге болады.

*Ауыр клиникалық симптомдарсыз өтетін, өкпе артериясының тромбоземболиясымен біріккен немесе онсыз тереңдегі көктамырлар тромбозын (ТКТ) емдеу*

ТКТ-на кез келген күдік туындағанда тиісті тексерулер өткізіп, диагнозды тез растау керек.

*Дозалау режимі:* 12 сағаттық аралықпен күніне екі инъекция.

*Дозасы:* бір инъекция үшін 100 анти-Ха ХБ/кг құрайды. Дене салмағы 100 кг-ден артық немесе 40 кг-ден аз болса, ТМГ дозалануы бағаланбаған. ТМГ емінің тиімділігі салмағы 100 кг-ден көп емделушілерде біршама төмендейді, ал салмағы 40 кг-ден аз емделушілерде қан кету қаупі жоғары болуы мүмкін. Мұндай науқастар үшін арнайы клиникалық мониторинг өткізген жөн.

*Емделушілердегі ТКТ емінің ұзақтығы:* ТМГ-мен емдеуді, егер қарсы көрсетілімдері болмаса, ішуге арналған антикоагулянттар емімен тез алмастыру керек. ТМГ емінің ұзақтығы ішуге арналған антикоагулянттың

талап етілетін тиімділігіне жету үшін қажет болатын уақытты қоса, бұған жету қиын болатын жағдайларды қоспағанда, 10 күннен аспауы тиіс («Айрықша нұсқауларын» қараңыз). Сондықтан, ішуге арналған антикоагулянттық емге, мүмкіндігінше, тезірек кірісу керек.

*Тұрақсыз стенокардияны/Q тісінсіз миокард инфарктісін емдеу*

Эноксапариннің 100 анти-Ха ХБ/кг дозасы тәулігіне екі рет 12 сағаттық аралықпен теріастылық инъекция арқылы ацетилсалицил қышқылымен біріктіріп енгізіледі (ұсынылатын дозалар: 75-325 мг ішу арқылы, 160 мг ең аз жүктеме дозасынан кейін). Ұсынылатын ем ұзақтығы науқас клиникалық тұрақты жағдайға жеткенше 2-8 күнге жуық құрайды.

*Кейіннен жасалатын тері арқылы коронарлық араласу ықтималдығына қарамастан, науқастар үшін тромболитикалық дәрімен біріктіріп ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісін емдеу*

Бастапқы 3 000 анти-Ха ХБ көктамыршілік болуы инъекцияның соңынан 15 минут ішінде, сосын әр 12 сағат сайын 100 ХБ анти-Ха/кг теріастылық инъекция енгізіледі (көп дегенде 10 000 анти-Ха ХБ алғашқы 2 теріастылық дозалар үшін).

Эноксапариннің алғашқы дозасын тромболитикалық ем (спецификалық фибрин немесе жоқ) басталғанша 15 минут бұрын және одан кейін 30 минут өткен кезеңде кез келген уақытта енгізу керек. Ұсынылатын ем ұзақтығы 8 күн құрайды немесе, егер ауруханада 8 күннен кем жатқызылса, науқас стационардан шығарылғанша созылады.

Қатарлас ем: симптомдар көрініс бергеннен кейін ацетилсалицил қышқылын қабылдау мүмкіндігінше тезірек басталуы тиіс, ал демеуші доза, егер басқаша көрсетілім болмаса, 30 күннен кем емес күніне 75-325 мг құрауы тиіс.

*Тері арқылы коронарлық араласу жасалатын емделушілер:*

- егер эноксапариннің соңғы теріастылық инъекциясын салған сәттен баллон толтырылғанша 8 сағаттан аз уақыт өтсе, қосымша инъекция қажет емес

- егер соңғы теріастылық инъекцияны салған сәттен баллон толтырылғанша 8 сағаттан көп уақыт өтсе, 30 анти-Ха ХБ/кг эноксапаринді көктамыр ішіне болуы енгізу қажет. Енгізілуі тиіс көлемдер дәлдігін қамтамасыз ету үшін препаратты 300 ХБ/мл дейін (яғни, 10 мл-де сұйылтылған 0,3 мл эноксапарин) сұйылту ұсынылады (төмендегі кестені қараңыз).

*Тері арқылы коронарлық араласу жасалатын науқастар үшін сұйылтылатын инъекцияға арналған көлемдер:*

Дене салмағы (кг)	Қажетті доза (ХБ)	Ол 300 ХБ/мл дейін сұйылтылған кезде енгізілуі тиіс көлем (яғни, 10 мл-де сұйылтылған 0,3 мл эноксапарин)
45	1350	4,5

50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3 000	10

75 жастағы және одан асқан емделушілерге: ST сегментінің көтерілуімен жедел миокард инфарктісі себебімен емделіп жүргендерге бастапқы көктамыршілік болуы енгізуге болмайды. Әр 12 сағат сайын тері астына 75 анти-Ха ХБ/кг доза (тек алғашқы екі инъекция үшін көп дегенде 7500 анти-Ха ХБ) енгізу керек.

### Жағымсыз әсерлері

- негізінен қатарлас қауіп факторларының болуымен байланысты геморрагиялық симптомдар: қан кетуге бейімділікпен органикалық зақымданулар және кейбір дәрілік біріктірілімдер («Қолдануға болмайтын жағдайлар» және «Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз), жасы, бүйрек жеткіліксіздігі, төмен дене салмағы; әсіресе, емдеу ұзақтығына және дене салмағы негізінде дозаны түзетуге қатысты емдік нұсқаулардың орындалмауына байланысты геморрагиялық симптомдар («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

- тері астына енгізгенде инъекция орнында гематома болуы мүмкін. Ондай гематоманың түзілу қаупі енгізу техникасы жөніндегі нұсқаулар орындалмаған және инъекция салуға сай келмейтін материал қолданған кезде артады. Бірнеше күн ішінде жоғалып кететін қатты түйіндер қабыну реакциясының нәтижесінде дамуы мүмкін және емнің тоқтатылуын талап етеді.

- 2 типтегі тромбоцитопения:

I тип – ең жиісі, әдетте, орташа сипатта болады ( $>100\ 000/\text{мм}^3$ ), ерте сатыларда пайда болады (5 күнге дейін) және емді тоқтатуды талап етпейді

II тип – сирек ауыр иммуноаллергиялық тромбоцитопения (ИАТ) түрінде болады. Осы құбылыс жиілігі шамалы зерттелген («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

- тромбоциттер санының симптомсыз және қайтымды көбеюі

- фракцияланбаған гепарин қабылдау кезіндегі сияқты ұзаққа созылып кететін ем кезінде даму қаупі жоққа шығарылмайтын остеопороз

- трансаминазалар деңгейінің уақытша жоғарылауы

*Сирек*

- жұлын анестезиясы, ауыруды басу немесе эпидуральді анестезия кезінде ТМГ енгізгеннен кейін болатын жұлын гематомасы. Бұл реакциялар ұзақ

уақыт және тұрақты салдануды қоса, ауырлығы әртүрлі дәрежедегі жүйке жүйесінің зақымдануына алып келді («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

- көбінесе инъекция салған жердегі пурпура немесе инфильтрацияланған, ауырсындыратын эритематозды дақтар түрткі болуы мүмкін тері некрозы. Мұндай жағдайларда емді шұғыл тоқтату керек.

- кейбір жағдайларда емдеуді тоқтатуға апаратын терідегі немесе жүйелік аллергиялық реакциялар

*Өте сирек*

- терінің жоғары сезімталдығынан болатын васкулит

- оқшау жағдайларда немесе тері реакцияларымен бірге кездесетін және емдеуді тоқтатқанда басылатын гиперэозинофилия.

*Жекелеген жағдайларда*

- гиперкалиемия

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

*Дозаға байланыссыз (емдік немесе алдын алу) бұл дәрілік препаратты мына жағдайларда қолдануға болмайды:*

- басқа да ТМГ қоса, эноксапаринге, гепаринге немесе оның туындыларына аса жоғары сезімталдық

- сыртартқыда фракцияланбаған немесе төмен молекулалы гепарин тудырған II типті ауыр гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияның (ГИТ) болуы («Айрықша нұсқауларын» қараңыз)

- қан кету немесе гемостаздың бұзылуына байланысты қан кетуге бейімділік (бұл қарсы көрсетілімдерге, егер ол гепаринмен емдеуге байланысты болмаса, диссеминацияланған тамыршілік қан ұю синдромы қосылмайды) («Айрықша нұсқауларын» қараңыз)

- қан кетуге бейімділікпен органикалық зақымдану

- клиникалық мәні бар қатты қан кету

- *Клексан® 30 000 анти-Ха ХБ/3 мл*: аталған препарат құрамында бензил спиртінің болуына орай 3 жасқа дейінгі балаларға қарсы көрсетілімді.

*Емдік дозада бұл дәрілік препаратты мына жағдайларда қолдануға болмайды:*

- миішілік қан кету

- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі, тиісті деректердің болмауына байланысты (Кокрофт формуласы бойынша бағалағанда 30 мл/минутқа жуық креатинин клиренсі негізінде анықталған), диализде жүрген емделушілердегі жекелеген жағдайларды қоспағанда. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерге фракцияланбаған гепарин қабылдау керек. Кокрофт формуласы бойынша дәл есептеу үшін дене салмағының соңғы өлшеу деректерін пайдалану қажет («Айрықша нұсқауларын» қараңыз)

- ТМГ емінде жүрген емделушілерге ешқашан жұлын немесе эпидуральді анестезия жасауға болмайды.

*Емдік дозаларда осы дәрілік препарат жалпы мына жағдайларда ұсынылмайды:*

- есін жоғалтумен немесе жоғалтусыз жедел ауқымды ишемиялық инсульт. Егер инсульт эмболиядан болса, осы оқиғадан кейін алғашқы 72 сағатта эноксапарин қолдануға болмайды. Ми инфарктісінің клиникалық көріністерінің себебіне, таралуы немесе ауырлығына қарамастан, ТМГ емдік дозаларының тиімділігі әлі анықталмаған.
- жедел жұпалы эндокардит (жүректің кейбір эмбологенді жай-күйлерін қоспағанда);
- ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 30 мл/минуттан көп және 60 мл/минуттан аз)
- келесі препараттармен бір мезгілде қабылдау («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз):
  - ацетилсалицил қышқылын ауыруды басатын, қызу түсіретін және қабынуға қарсы дозаларда
  - ҚҚСД (жүйелі қолдану)
  - декстран 40 (парентеральді қолдану)

*Алдын алу дозаларында осы дәрілік препарат жалпы мына жағдайларда ұсынылмайды:*

- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (Кокрофт формуласы бойынша бағалағанда креатинин клиренсі 30 мл/минутқа жуық («Айрықша нұсқауларын» қараңыз)
- алғашқы 24 сағаттағы миішілік қан кетуден кейін
- 65 жастан асқан егде емделушілер үшін келесі препараттармен бір мезгілде қабылдау кезінде («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз):
  - ацетилсалицил қышқылын ауыруды басатын, қызу түсіретін және қабынуға қарсы дозаларда
  - ҚҚСД (жүйелі қолдану)
  - декстран 40 (парентеральді қолдану)

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Кейбір дәрілік препараттар, мысалы калий тұздары, калий жинақтаушы диуретиктер, АӨФ тежегіштері (ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері), ангиотензин II рецепторының антагонистері, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік препараттар, гепарин (төмен молекулалы немесе фракцияланбаған), циклоспорин, такролимус және триметоприм гиперкалиемия құбылыстарын туғызуы мүмкін.

Гиперкалиемияның дамуы онымен байланысты болжамды қауіп факторларына тәуелді болуы мүмкін. Егер жоғарыда аталған дәрілік заттар бір мезгілде қолданылса, гиперкалиемия қауіпі арта түседі.

*ТМГ емдік дозаларында 65 жасқа толмаған емделушілер үшін және ТМГ дозасына байланыссыз егде жастағы (65 жастан асқан) емделушілер үшін*

### *Ұсынылмайтын біріктірілімдер*

- ауыруды басатын, қызу түсіретін және қабынуға қарсы дозалардағы ацетилсалицил қышқылы (экстраполяция бойынша және басқа салицилаттар): қан кету қаупі арта түседі (тромбоциттер функциясын салицилаттармен бәсеңдету және асқазан-ішек жолы шырышты қабығының зақымдануы). Салицилаттарға жатпайтын қызу түсіретін, ауыруды басатын дәріні қолдану керек (мысалы, парацетамол).

- қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттар (жүйелі қолдану): қан кету қаупі арта түседі (ҚҚСД тромбоциттер функциясын бәсеңдетеді және АІЖ шырышты қабығына зақым келтіреді). Егер оларды бір мезгілде қолданбау мүмкін болмаса, тиянақты клиникалық мониторинг талап етіледі.

- декстран 40 (парентеральді қолдану): қан кету қаупі арта түседі (Декстран 40-пен тромбоциттер функциясын бәсеңдету).

### *Алдын ала сақтану шараларын қабылдауды талап ететін біріктірілімдер*

- ішуге арналған антикоагулянттар: антикоагуляциялық әсердің күшеюі. Гепаринді ішуге арналған антикоагулянтпен алмастырғанда клиникалық мониторинг күшейтілу керек.

### *Назарға алу керек біріктірілімдер*

- тромбоциттер агрегациясының тежегіштері (ауыруды басатын, қызу түсіретін және қабынуға қарсы дозалардағы ацетилсалицил қышқылынан өзгеше басқалары): абциксимаб, кардиологиялық және неврологиялық көрсетілімдер кезіндегі антиагрегантты дозалардағы ацетилсалицил қышқылы, берапрост, клопидогрел, эпitifибратид, илопрост, тиклопидин, тирофибан: қан кету қаупінің жоғарылауы.

### *65 жасқа толмаған емделушілер ТМГ алдын алу дозаларында*

### *Назарға алу керек біріктірілімдер*

Әртүрлі дәрежеде гемостазға әсерін тигізетін дәрілік заттарды біріктіріп қолдану қан кету қаупін арттырады. Сондықтан, емделушінің жасына байланыссыз үздіксіз клиникалық мониторинг жасап, қажет болса, ішуге арналған антикоагулянттармен, тромбоциттер агрегациясының тежегіштерімен (абциксимаб, ҚҚСП, кез келген дозадағы ацетилсалицил қышқылы, клопидогрел, эпitifибратид, илопрост, тиклопидин, тирофибан) және тромболитикалық дәрілермен бір мезгілде ТМГ алдын алу дозалары тағайындалған кезде зертханалық тестілерден өткізу керек.

## **Айрықша нұсқаулар**

### *Сақтандырулар және сақтану шаралары*

Әртүрлі ТМГ концентрацияларының анти-Ха халықаралық бірліктерімен (ХБ) өрнектелуіне қарамастан, олардың тиімділігі солардың анти-Ха белсенділігіне ғана сәйкес келмейді. Әртүрлі дозалау сызбаларының алуан түрлі клиникалық зерттеулерде зерттелгеніне байланысты, ТМГ дозалаудың бір сызбасын ТМГ дозалаудың басқа сызбасына немесе өзге синтетикалық полисахарид негізіндегі препаратқа арналған дозалау сызбасына алмастыру қауіпті болуы мүмкін. Осыған орай, әркімге жеке



қырынан келу және әр дәрілік препаратты қолдануға арналған спецификалық нұсқауларды қадағалау ұсынылады.

*Клексан® 30 000 анти-Ха ХБ/3 мл:* Бұл дәрілік препарат құрамында 15 мг/мл бензил спирті бар. Препарат жаңа туған балаларда және 3 жасқа толмаған балаларда уытты болуы және анафилактикалық реакция туғызуы мүмкін.

*Ерекше сақтандырулар*

*Қан кету қаупі*

Ұсынылатын дозалау режимдерін (дозалары және емдеу ұзақтығы) қадағалау қажет. Осы нұсқауларды орындамау, атап айтқанда, жоғары қауіп тобындағы емделушілерде (мысалы, егде жастағы емделушілер, бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер) қан кетудің дамуына әкелуі мүмкін.

Ауыр қан кету оқиғалары мына жағдайларда тіркелген:

- егде жастағы емделушілер, атап айтқанда, бүйрек функциясының жас ұлғаюымен төмендеуі салдарынан
- бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастар
- дене салмағы 40 кг-ден төмен
- ұсынылатын орташа ұзақтығынан 10 күн асып кететін емдеу ұзақтығы
- емдік нұсқауларды (атап айтқанда, емдеу ұзақтығына және емделген жағдайда дене салмағына сәйкес дозаны түзетуге қатысты) орындамау
- қан кету қаупін арттыратын дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

Барлық жағдайларда егде жастағы науқастарға және/немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарға, сондай-ақ 10 күннен аса емделген жағдайда арнайы мониторинг жасау маңызды.

Кейбір жағдайларда препараттың жинақталуын анықтау үшін анти-Ха белсенділігін айқындау пайдалы болуы мүмкін («Сақтану шараларын» қараңыз).

*Гепарин-индукцияланған тромбоцитопенияның (ГИТ) даму қаупі*

ТМГ емінде жүрген (емдік немесе алдын алу дозасы) науқастарда мынадай тромбоздық асқынулар:

- емделуден кейін тромбоздың өршуі
- флебит
- өкпе артериясының эмболиясы
- аяқтардың жедел ишемиясы
- немесе, тіпті миокард инфарктісі немесе ишемиялық инсульт дамығанда үнемі ГИТ дамуын болжам жасап, шұғыл түрде тромбоциттер санын анықтау керек («Айрықша нұсқауларын» қараңыз).

*Педиатрияда қолдану*

Тиісті деректердің болмауына орай, педиатриялық тәжірибеде ТМГ қолдану ұсынылмаған.

*Жүректің механикалық протетикалық клапандары*

Эноксапаринді жүрегінің механикалық протетикалық клапандары бар емделушілерде тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алу үшін қолдану

арнайы зерттелмеген. Дегенмен де, тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алу үшін эноксапарин алған жүрегінің механикалық протетикалық клапандары бар емделушілерде жекелеген тромбоз жағдайлары тіркелген.

#### *Жүкті әйелдерде қолдану*

Тромбоэмболиялық асқынулардың даму қаупін төмендету үшін тәулігіне екі рет 100 анти-Ха ХБ/кг эноксапарин алған жүрегінің механикалық протетикалық клапандары бар жүкті әйелдер қатысқан клиникалық зерттеуде 8 әйелдің 2-де ана мен ұрық өлімімен клапан блокадасына алып келген тромбоз дамуы болған. Сондай-ақ постмаркетингтік бақылау барысында тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алу үшін эноксапарин алған жүрегінің механикалық протетикалық клапандары бар жүкті әйелдерде клапан тромбозының жекелеген жағдайлары тіркелген. Осылайша, тромбоэмболиялық асқынулардың даму қаупі осы топтағы емделушілер үшін аса жоғары болуы мүмкін.

#### *Медициналық алдын алу*

Егер жедел жұқпалы немесе ревматизм ауруының көрінісі болса, көктамырлық тромбоэмболияның келесі қауіп факторларының ең болмаса біреуі болған жағдайда ғана алдын алу емін жүргізуге болады:

- 75-тен асқан жас
- онкологиялық ауру
- сыртартқысында көктамырлық тромбоэмболияның болуы
- семіздік
- гормональді ем
- жүрек жеткіліксіздігі
- созылмалы тыныс алу жеткіліксіздігі

Дене салмағы 40 кг-ден аз 80 жастан асқан емделушілерде препаратты алдын алу мақсатында қолданудың тым шектеулі тәжірибесі бар.

#### *Сақтандыру шаралары*

##### *Қан кету*

Барлық антикоагулянттармен болған жағдайдағы сияқты қан кету дамуы мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Қан кету дамыған жағдайда оның себебін анықтап, тиісінше емдеуді бастау керек.

##### *Бүйрек функциясы*

ТМГ емін бастамас бұрын бүйрек функциясын, атап айтқанда, 75 жастағы және одан асқан науқастарда креатинин клиренсін таяуда өлшенген дене салмағы негізінде Кокрофт формуласы бойынша анықтаумен бағалау маңызды:

Ерлер үшін  $КК = (140 - \text{жасы}) \times \text{салмағы} / (0,814 \times \text{қан плазмасы креатинині})$ , онда жасы жылмен, салмағы – кг, ал қан плазмасы креатинині – мкмоль/л өрнектелген.

Әйелдер үшін алынған нәтижені 0,85-ке көбейтіп, осы формуланы түзету керек. Егер қан плазмасы креатинині мг/мл түрінде өрнектелсе, көрсеткішті 8,8-ге көбейту керек.

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі диагнозы қойылған емделушілерге (КК 30 мл/минутқа жуық) емдік терапия ретінде ТМГ қолдану қарсы көрсетілімді («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз).

#### *Зертханалық талдаулар*

*ТМГ-мен емделіп жүрген емделушілердегі тромбоциттер санына мониторинг жасау және гепарин-индукцияланған тромбоцитопения (яғни, II типті ГИТ) қауіп:*

ТМГ II типті ГИТ және өмірге қатер төндіруі немесе функционалдық болжамға ықпал етуі мүмкін артериялық немесе көктамырлық тромбоздың дамуына әкелетін иммунитетпен байланысты ауыр тромбоцитопенияны туындатуы мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» де қараңыз). ГИТ оңтайлы анықталу үшін емделушілерге былайша бақылау жасаған жөн:

*- хирургиялық араласу немесе таяуда алған жарақат (3 ай ішіндегі):*

Тағайындалған ем емдік немесе алдын алу типіне жата ма, оған байланыссыз, ГИТ даму жиілігі  $> 0,1\%$ , немесе операциялар мен жарақаттанулар тұсында тіпті  $>1\%$  болатындықтан барлық емделушілерге жүйелі түрде зертханалық талдаулар жасау қажет. Осы талдау аясында тромбоциттер саны бағаланады:

- ТМГ еміне дейін немесе ем басталған соң кем дегенде 24 сағат ішінде
- артынша 1 ай бойы аптасына 2 рет (ең жоғары қауіп кезеңі)
- артынша, егер ем жалғаса берсе, емдеу тоқтатылғанша аптасына 1 рет

*- хирургиялық араласудан немесе таяуда алған жарақаттан (3 ай ішіндегі) тыс жағдайлар:*

Тағайындалған емнің емдік немесе алдын алу типіне жататынына қарамастан, дәл хирургия мен травматологиядағы себептер бойынша мына емделушілерде жүйелі түрде зертханалық талдаулар жасау қажет (сипаттамасын жоғарыдан қараңыз):

- бұрын фракцияланбаған гепарин (ФЕГ) немесе соңғы 6 айда ТМГ алғандар, ГИТ жиілігінің  $>0,1\%$  немесе тіпті  $>1\%$  екенін ескеріп
- елеулі қатарлас аурулары барлар, осы емделушілердегі ГИТ әлеуетті ауырлық дәрежесінің ескерілуімен.

Басқа жағдайларда ГИТ жиілігінің аз ( $<0,1\%$ ) екенін ескеріп, тромбоциттер санын бақылауды мына сандарға дейін төмендетуге болады:

- емнің басындағы немесе ем басталған соң 24 сағат ішіндегі тромбоциттер саны
- ГИТ күдігін тудыратын клиникалық симптомдар бар кездегі тромбоциттер саны (артериялық және/немесе көктамырлық тромбоздың кез келген жаңа көрінісі, инъекция орнындағы терінің қандай да бір ауырсындыратын зақымдануы, ем аясындағы қандай да бір аллергиялық немесе анафилактикалық симптомдар). Емделушілер мұндай симптомдардың пайда болу мүмкіндігі және

осы симптомдар туралы дәрігерге хабарлау қажеттілігі жөнінде ақпарат алуы тиіс.

Егер тромбоциттер саны  $150\ 000/\text{мм}^3$  немесе 150 гига/л төмен болса және/немесе тромбоциттер санын 2 бірізді өлшеу нәтижелері бойынша тромбоциттер санының 30-50% салыстырмалы төмендеуі байқалса, ГИТ барынан күдіктенуге болады. ГИТ негізінен гепаринмен емдеуден кейін 5-21 күні дамиды (көп дегенде жиілігі - шамамен 10 күн өткен соң). Осы асқыну сыртартқысында ГИТ бар емделушілерде айтарлықтай ерте дамуы мүмкін; жекелеген жағдайларда мұндай құбылыстар 21 күн өткенде байқалған. Осындай сыртартқысы бар емделушілерді жүйелі бақылауға алып, ем басталмас бұрын мұқият сауалнама өткізген жөн. Барлық жағдайларда ГИТ болуы – бұл шұғыл емдеуді және маманның пікірін талап ететін оқиға. Тромбоциттер санының елеулі төмендеуі (бастапқы деңгеймен салыстырғанда 30-50%) тіпті көрсеткіштерінің қатер шегіндегі деңгейге жетуіне дейін сақтандыратын дабыл болып табылады. Тромбоциттер саны азайып кеткенде барлық жағдайларда мына шаралар орындалуы тиіс:

1) диагнозды растау мақсатында тромбоциттер санын шұғыл анықтау  
2) егер өзге айқын себептер болмаған кезде талдау нәтижелеріне сүйенгенде тромбоциттер санының азаюы расталса немесе күшейе түссе, гепаринмен емдеуді тоқтату. Тромбоциттер агрегациясына жасалатын *in vitro* тестілерін және иммунологиялық тестілерді орындау үшін қан үлгілерін цитраты бар сынауықтарға құю керек. Алайда, мұндай жағдайларда шұғыл шараларды бұл тестілерді мамандандырылған зертханалардың аз ғана қатары орындай алуына, ал қорытындылардың ең ерте дегенде бірнеше сағаттан соң дайын болуына байланысты тромбоциттер агрегациясына жасалатын *in vitro* тестілері немесе иммунологиялық тестілер негізінде қабылдамау керек. Алайда, бұл тестілерді дегенмен де асқынуларды диагностикалау үшін өткізу қажет, өйткені гепаринмен емдеуді жалғастырғанда тромбоздың даму қаупі өте жоғары.

3) ГИТ-пен байланысты тромбоз асқынуларының алдын алу немесе емдеу. Егер антикоагулянттармен емді жалғастыру маңызды болса, гепаринді басқа топтағы тромбозға қарсы препаратпен, мысалы, емдік немесе алдын алу дозаларында және әркімге жеке тағайындалатын натрий данапароидымен немесе лепирудинмен алмастыру керек. Ішуге арналған антикоагулянттардың әсер етуімен тромбоздың қайталану қаупіне орай, тромбоциттер саны қалыпқа түскеннен кейін ғана ішуге арналған антикоагулянттармен алмастыруға болады.

*Гепаринді ішуге арналған антикоагулянттармен алмастыру*

Ішуге арналған антикоагулянттар әсерін қадағалау үшін клиникалық бақылау мен зертханалық тестілер [(халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚҚ) түрінде өрнектелетін протромбин уақыты)] өткізуді күшейткен дұрыс. Ішуге арналған антикоагулянттың ең жоғары әсерінің дамуы алдында үзіліс барына байланысты, гепаринмен емдеу тұрақты дозада

және ХҚҚ мәнін 2 бірізді тест нәтижелері бойынша осы көрсетілімге лайықты емдік ауқымда сақтап тұруға қажетті уақыт бойы жүргізілуі тиіс.

#### *Ха-белсенділік анти-факторы мониторингі*

ТМГ тиімділігі көріністелген көптеген клиникалық зерттеулердің спецификалық зертханалық мониторингсіз дене салмағы негізінде есептелген дозаны қолданумен жүргізілуіне байланысты ТМГ-мен емдеу тиімділігі бағаланған зертханалық тестілердің жарамдылығы анықталмаған. Алайда, мысалы, анти-Ха белсенділік мониторингіне арналған зертханалық тестілер артық дозалану қатерімен жиі қатар жүретін кейбір клиникалық жағдайларда қан кету қаупін жолға қою үшін пайдалы болуы мүмкін.

Тағайындалған дозаларға байланысты, ең алдымен, мұндай жағдайлар мынадай науқастарда қолданылатын ТМГ емдік көрсетілімдеріне қатысты:

- жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі бар (Кокрофт формуласын қолданумен есептелген креатинин клиренсі шамамен 30 мл/минуттан 60 мл/минутқа дейін). ТМГ көбінесе бүйрек арқылы шығарылуына байланысты, стандартты фракцияланбаған гепариннен ерекшелігі, кез келген бүйрек жеткіліксіздігі салыстырмалы артық дозалануға әкелуі мүмкін. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі емдік дозаларда ТМГ қолданылуына қарсы көрсетілімді болады («Қолдануға болмайтын жағдайларын» қараңыз)

- дене салмағы шамадан тыс көп немесе төмен (жүдеп кету немесе тіпті кахексия, семіру)

- шығу тегі белгісіз қан кетулермен

Егер ТМГ емі емдік нұсқауларға (әсіресе, емдеу ұзақтығы) сай, сондай-ақ гемодиализ кезінде жүргізілсе, алдын алу дозалары қолданылған жағдайда зертханалық мониторинг өткізу ұсынылмайды.

Қайталап енгізу барысында гепариннің жинақталу мүмкіндігін анықтау үшін, қажет болған жағдайда, яғни препаратты тәулігіне екі рет тері астына енгізу кезіндегі 3 инъекциядан кейін шамамен 4 сағат өткенде талдауға белсенділігі жоғары шектегі қан алу (қолда бар деректер негізінде) ұсынылады. Қандағы гепарин деңгейін анықтау үшін, мысалы, әр 2-3 күн сайын қайта өткізілетін анти-Ха белсенділік талдаулары алдыңғы талдау нәтижелеріне қарай әркімге жеке тағайындалуы тиіс, осы орайда ТМГ дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек.

Бақыланған анти-Ха белсенділігі әрбір ТМГ үшін және әр дозалау режиміне қарай ауытқып отырады.

Ескеру үшін: қолда бар деректер негізінде тәулігіне екі рет 100 анти-Ха ХБ/кг/инъекция дозасында енгізілген эноксапариннің 7-ші инъекциясынан кейін 4 сағаттан соң байқалған орташа көрсеткіші ( $\pm$  стандартты ауытқу)  $1,20 \pm 0,17$  анти-Ха ХБ/мл құрайды.

Дәл осындай орташа көрсеткіш хромогенді (амидолитикалық) әдіспен орындалған анти-Ха белсенділігін өлшеуге қатысты клиникалық зерттеулерде байқалған.

### *Ішінара белсенділендірілген тромбопластин уақыты (ІБТУ)*

Кейбір ТМГ орташа ІБТУ ұзаруын туындатады. Клиникалық мәні дәлелденбегендіктен бұл тестіні емдеуге мониторинг жасау мақсатында қолдану қажет емес.

### *ТМГ алдын алу емі кезінде емделушілерге жасалатын жұлындық/эпидуральді анестезия*

Басқа антикоагулянттармен болған жағдайдағы сияқты, төмен молекулалы гепариндер бір мезгілде тағайындалғанда ұзаққа созылған немесе қайтымсыз салдануға соқтырған жұлындық және эпидуральді анестезия кезіндегі жұлын гематомаларының сирек жағдайлары тіркелген. Жұлын гематомасының даму қаупі катетер көмегімен жүргізілген эпидуральді анестезия жағдайында жұлын анестезиясы жағдайындағыдан жоғары. Осындай сирек бұзылулар қаупі операциядан кейінгі кезеңде эпидуральді катетерлерді ұзақ уақыт қолданған жағдайда арта түсуі мүмкін. Егер операция алдында ТМГ емі қажет болса (ұзақ уақыт төсекке таңылған науқастар, жарақаттану) және егер жергілікті/аумақтық жұлын анестезиясынан болатын пайда мұқият сараланса, операция алдындағы кезеңде ТМГ инъекциясын алған емделушілерге гепарин инъекциясы мен жұлын анестезиясының арасында кем дегенде 12 сағат өту шартымен жансыздандыру жүргізуге болады. Жұлын гематомасы қаупіне орай, мұқият неврологиялық мониторинг өткізу ұсынылады. ТМГ алдын алу емін науқастардың бәріне дерлік неврологиялық мониторинг қамтылуымен, анестезиядан немесе катетерді алып тастаудан кейін 6-8 сағаттан соң бастауға болады. Препаратты гемостазға әсер ететін өзге дәрілік заттармен (әсіресе, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер, ацетилсалицил қышқылы) бір мезгілде енгізгенде ерекше сақ болу қажет.

### *Айрықша қауіппен ұштасатын жағдайлар*

Емдеу мониторингін мына жағдайларда күшейту керек:

- бауыр жеткіліксіздігі
- сыртартқыдағы асқазан-ішек ойық жаралары немесе қан кетуге бейім басқа да органикалық өзгерістер
- хориоретинаның тамырлық ауруы
- миға немесе жұлынға хирургиялық операция жасалған соң операциядан кейінгі кезең
- люмбальді пункция: жұлынішілік қан кету қатерін ескеру керек, мүмкіндігінше, ол кешірек кезеңге шегерілуі тиіс
- гемостазға әсер ететін дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

*Тері арқылы коронарлық реваскуляризация (ТКР) емиаралары (6 000, 8 000, 10 000 және 30 000 анти-Ха ХБ Клексан үшін)*

Тұрақсыз стенокардия, Q тісінсіз 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 эноксапариннің соңғы теріастылық/көктамыршілік 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.

#### *Жүктілік*

Клиникаға дейінгі зерттеулерде эноксапарин тератогенділігін растайтын қандай да бір деректер анықталмаған. Клиникаға дейінгі зерттеулерде қандай да бір тератогенді әсері болмаса, клиникалық зерттеулер кезінде препарат қолданудан болатын осыған ұқсас әсер күтілмейді. Қазіргі таңда жануардың екі түріне тиянақты жоспарланып жасалған зерттеулерде адамдағы даму ақауларын тудыратын заттардың жануарларда да тератогенді әсер танытатыны көрсетілген.

#### *Алғашқы триместр кезіндегі алдын алу емі және емдік терапия*

Қазіргі таңда қолда бар клиникалық деректер жүктіліктің бірінші триместрінде алдын алу мақсатында немесе жүктіліктің бүкіл кезеңінде емдік мақсатта тағайындалатын эноксапариннің болжамды тератогенді немесе фетоуытты әсерлерін бағалау үшін жеткіліксіз. Демек, сақтану шарасы ретінде эноксапаринді бірінші триместрде алдын алу мақсатында немесе жүктіліктің бүкіл кезеңінде емдік дозаларда тағайындау ұсынылмайды. Егер эпидуральді анестезия жоспарланса, бұл егер мүмкін болса, анестезияға дейін, ең болмаса, 12 сағат бұрын гепаринмен алдын алу емін тоқтату керек. ТМГ емі кезінде ешқашан эпидуральді немесе жұлын анестезиясын жасалмауы тиіс.

#### *2-ші және 3-ші триместр кезіндегі алдын алу емі*

Бүгінгі таңда эноксапаринді клиникалық қолдану деректерінде 2-ші және 3-ші триместрдегі жүктіліктің саны аз жағдайларында алдын алу дозаларында тағайындалатын дәрілік заттың қандай да бір ерекше тератогенді немесе фетоуытты әсері бар екені айғақталмайды. Алайда, осындай жай-күйлер тұсындағы әсерлерді бағалау үшін қосымша зерттеулер қажет.

Демек, 2-ші және 3-ші триместр кезінде эноксапаринмен алдын алу емін қажет болған жағдайда жүргізуге болады. Егер эпидуральді анестезия жоспарланса, егер бұл мүмкін болса, анестезияға дейін, ең болмаса, 12 сағат бұрын гепаринмен алдын алу емін тоқтату керек.

#### *Лактация*

Жаңа туған нәрестелерде гастроинтестинальді сіңірілу ықтималдығы аз екендіктен, бала емізетін әйелдерге эноксапаринмен емдеу қарсы көрсетілімді емес.

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

Анықталмаған.

## **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* ТМГ аса көп мөлшерлі дозаларын тері астына енгізгенде болатын кездейсоқ артық дозалану кезіндегі геморрагиялық асқынулар. Кейбір емделушілерде қан кету дамыған жағдайда мына факторлар ескеріліп, протамин сульфатымен ем жүргізуге болады:

- осы препараттың тиімділігі фракцияланбаған гепариннің артық дозалануы кезінде тіркелген тиімділігінен біраз төмен
- жағымсыз реакцияларға орай (әсіресе, анафилактикалық шок) препарат тағайындалғанша протамин сульфатының пайда/қауіп арақатынасын мұқият таразылау керек. Клександы бейтараптандыру протаминді (сульфат немесе гидрохлорид түрінде) көктамыр ішіне баяу енгізу арқылы атқарылады.

Протаминнің қажетті дозасы мыналарға тәуелді:

- егер натрий эноксапаринін енгізу соңғы 8 сағат ішінде атқарылғанда, енгізілетін гепарин дозасына (протаминнің гепаринге қарсы 100 бірлігі 100 анти-Ха ХБ ТМГ белсенділігін бейтараптандырады)

- гепарин енгізілетін сәттен бастап өткен уақытқа:

- егер натрий эноксапаринін енгізген сәттен 8 сағаттан көп уақыт өтсе, немесе егер протаминнің екінші дозасы қажет болса, 100 анти-Ха ХБ натрий эноксапариніне протаминнің гепаринге қарсы 50 бірлігі есебінен инфузия енгізуге болады

- егер эноксапаринді инъекциялау сәтінен 12 сағаттан көп уақыт өтсе, протамин енгізу қажет емес.

Бұл нұсқаулар қайталама дозалар алатын бүйрек функциясы қалыпты емделушілерге қатысты.

Соның өзінде, анти-Ха белсенділігін толық бейтараптандыру мүмкін емес.

Ол өз алдына, бейтараптандыру ТМГ сіңуінің фармакокинетикалық ерекшеліктеріне орай уақытша сипатта ғана болуы мүмкін, бұл протаминнің жалпы есептелген дозасын 24 сағаттық кезеңде жасалатын бірнеше инъекцияға (2-4) бөлуді талап етуі мүмкін.

Жалпы, осы препараттың асқазан мен ішекте өте төмен сіңуі салдарынан болатын, тіпті көп мөлшерлерде ТМГ қабылдау кезінде де күрделі зардаптар күтілмейді (тіркелген жағдайлар жоқ).

## **Шығарылу түрі және қаптамасы**

0,2 мл немесе 0,6 мл ерітіндіден инені қорғау жүйесі бар шыны еккіштерде. Алдын ала толтырылған 2 еккіштен пластик контейнерге салады. 1 контейнер медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

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



**Сақтау шарттары**

25°С-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, 94702 Maisons Alfort Cedex,  
France

*Тіркеу куәлігінің иесі*

Санофи-Авентис Франция, Франция

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар)  
сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы***

«Санофи-Авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050016, Алматы қ., Қонаев к-сі 21Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [guality.info@sanofi.com](mailto:guality.info@sanofi.com)