ЛП-№(000354)-(РГ-RU) от 08.09.2021
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кленикс, 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для инъекций

Кленикс, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для инъекций

Кленикс, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для инъекций

Кленикс, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество - эноксапарин натрия

Кленикс, 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц или ампула содержит 20 мг эноксапарина натрия*

Кленикс, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц или ампула содержит 40 мг эноксапарина натрия*

Кленикс, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц или ампула содержит 60 мг эноксапарина натрия*

Кленикс, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл, раствор для инъекций

Каждый шприц или ампула содержит 80 мг эноксапарина натрия*

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

*масса рассчитана на основании содержания используемого эноксапарина натрия (теоретическая активность 100 анти-Ха МЕ/мг).

Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон. Получено из слизистой оболочки кишечника свиней.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный или светло-жёлтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кленикс показан к применению у взрослых.

- Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологические.
- Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях при повышенном риске венозного тромбообразования (см. раздел 4.4.).

- Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства.
- Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.
- Острый коронарный синдром:

– Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты.

– Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска

Пациентам с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (например, абдоминальные операции) рекомендуемая доза препарата Кленикс составляет 20 мг один раз в сутки подкожно. Первую инъекцию следует сделать за 2 ч до хирургического вмешательства.

Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболий (например, при ортопедических операциях, хирургических операциях в онкологии, пациентам с дополнительными факторами риска, не связанными с операцией, такими как врожденная или приобретенная тромбофилия, злокачественное новообразование, постельный режим более трех суток, ожирение, венозный тромбоз в анамнезе, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность) препарат рекомендуется в дозе 40 мг один раз в сутки подкожно, с введением первой дозы за 12 ч до хирургического вмешательства. При необходимости более ранней предоперационной профилактики (например, у пациентов с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий, ожидающих отсроченную ортопедическую операцию) последняя инъекция должна быть сделана за 12 ч до операции и через 12 ч после операции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Длительность лечения препаратом Кленикс в среднем составляет 7-10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии, и до тех пор, пока пациент не перейдет на амбулаторный режим.

При крупных ортопедических операциях может быть целесообразно после начальной терапии продолжение лечения путем введения препарата Кленикс в дозе 40 мг один раз в сутки в течение пяти недель.

Для пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболий, перенесших хирургическое вмешательство, абдоминальную и тазовую хирургию по причине онкологического заболевания, может быть целесообразно увеличение продолжительности введения препарата Кленикс в дозе 40 мг один раз в сутки в течение четырех недель.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний

Рекомендуемая доза препарата Кленикс составляет 40 мг один раз в сутки, подкожно, в течение 6-14 дней. Терапию следует продолжать до полного перехода пациента на амбулаторный режим (максимально в течение 14 дней).

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Препарат вводится подкожно из расчета 1,5 мг/кг массы тела один раз в сутки или 1 мг/кг массы тела два раза в сутки. Режим дозирования должен выбираться врачом на основе оценки риска развития тромбоэмболии и риска развития кровотечений. У пациентов без тромбоэмболических осложнений и с низким риском развития венозной тромбоэмболии препарат рекомендуется вводить подкожно из расчета 1,5 мг/кг массы тела один раз в сутки. У всех других пациентов, включая пациентов с ожирением, симптоматической тромбоэмболией легочных артерий, раком, повторной венозной тромбоэмболией и проксимальным тромбозом (в подвздошной вене) препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг два раза в сутки.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Следует сразу же начать терапию непрямыми антикоагулянтами, при этом лечение препаратом Кленикс необходимо продолжать до достижения терапевтического антикоагулянтного эффекта (значения МНО [Международного Нормализованного Отношения] должны составлять 2,0-3,0).

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

Рекомендуемая доза препарата Кленикс составляет в среднем 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или до 0,75 мг/кг при одинарном сосудистом доступе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При гемодиализе препарат Кленикс следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0,5-1 мг/кг массы тела. Данные в отношении пациентов, применяющих эноксапарин натрия для профилактики или лечения и во время сеансов гемодиализа, отсутствуют.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Препарат Кленикс вводится из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч, подкожно, при одновременном применении антитромбоцитарной терапии. Средняя продолжительность терапии составляет как минимум 2 дня и продолжается до стабилизации клинического состояния пациента. Обычно введение препарата продолжается от 2-х до 8-ми дней.

Ацетилсалициловая кислота рекомендуется всем пациентам, не имеющих противопоказаний, с начальной дозой 150-300 мг внутрь с последующей поддерживающей дозой 75-325 мг один раз в сутки.

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с однократного внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг. Сразу же после него подкожно вводят эноксапарин натрия в дозе 1 мг/кг массы тела. Далее препарат применяют подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч (максимально 100 мг эноксапарина натрия для каждой из первых двух подкожных инъекций, затем – по 1 мг/кг массы тела для оставшихся подкожных доз, то есть, при массе тела более 100 кг, разовая доза не может превышать 100 мг). Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST пациентам необходимо назначить одновременно ацетилсалициловую кислоту и, если нет противопоказаний, прием ацетилсалициловой кислоты (в дозах 75-325 мг) следует продолжать ежедневно в течение не менее 30 дней.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Кленикс составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара (если период госпитализации составляет менее 8 дней).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии и до 30 мин после нее.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше не применяется начальное внутривенное болюсное введение. Препарат вводят подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч (максимально 75 мг эноксапарина натрия для каждой из первых двух подкожных инъекций, затем - по 0,75 мг/кг массы тела для оставшихся подкожных доз, то есть при массе тела более 100 кг, разовая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

доза не может превышать 75 мг).

У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя подкожная инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести дополнительное внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0,3 мг/кг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

- Тяжелые нарушения функции почек (КК ≥15 и <30 мл/мин)

Применение эноксапарина натрия не рекомендуется пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК >15 и <30 мл/мин) доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными ниже таблицами, так как у этих пациентов отмечается увеличение системной экспозиции (продолжительности действия) препарата.

При применении препарата в терапевтических дозах рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
1 мг/кг массы тела подкожно два раза в сутки	1 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки
1,5 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки	1 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов моложе 75 лет	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Однократно внутривенное болюсное введение 30 мг плюс 1 мг/кг массы тела подкожно; с последующим подкожным введением в дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки (максимально 100 мг для каждой из двух первых подкожных инъекций)	Однократно внутривенное болюсное введение 30 мг плюс 1 мг/кг массы тела подкожно; с последующим подкожным введением в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в сутки (максимально 100 мг для первой подкожной инъекции)
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов в возрасте 75 лет и старше	
0,75 мг/кг массы тела подкожно два раза в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых подкожных инъекций)	1 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки без начального внутривенного болюсного введения (максимально 100 мг для первой подкожной инъекции)

При применении препарата с профилактической целью рекомендуется коррекция режима дозирования, представленная в таблице ниже.

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при тяжелой почечной недостаточности
40 мг подкожно один раз в сутки	20 мг подкожно один раз в сутки
20 мг подкожно один раз в сутки	20 мг подкожно один раз в сутки

Рекомендованная коррекция режима дозирования не применяется при гемодиализе.

- Нарушения функции почек легкой (КК ≥ 50 и < 80 мл/мин) и умеренной (КК ≥ 30 и < 50 мл/мин) степени тяжести

Коррекции дозы не требуется, однако пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Пациенты с нарушениями функции печени

В связи с отсутствием клинических исследований эноксапарин натрия следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия у детей не были установлены.

Способ применения

Подкожно, за исключением особых случаев (см. подразделы *«Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства»* и *«Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа»*).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Препарат нельзя вводить внутримышечно!

Подкожное введение

Инъекции желательно проводить в положении пациента «лежа». При использовании предварительно заполненных шприцев на 20 мг и 40 мг во избежание потери препарата перед инъекцией не надо удалять пузырьки воздуха из шприца. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота.

Иглу необходимо ввести на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.

Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Внутривенное болюсное введение

Внутривенное болюсное введение эноксапарина натрия должно проводиться через венозный катетер. Эноксапарин натрия не должен смешиваться или вводиться вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в инфузионной системе следов других лекарственных препаратов и их взаимодействия с эноксапарином натрия, венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы до и после внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия может безопасно вводиться с 0,9 % раствором натрия хлорида и 5 % раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 60 мг, и 80 мг удаляют лишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0,3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводиться внутривенно.

Для проведения внутривенного болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для подкожного введения препарата 60 мг и 80 мг. Рекомендуется использовать шприцы 60 мг, так как это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 20 мг не используются, так как в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия. Шприцы 40 мг не используются, так как на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить количество в 30 мг.

Для повышения точности дополнительного внутривенного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рекомендуется проводить непосредственно перед введением.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно заполненного шприца 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (то есть с 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для подкожного введения 60 мг) вводится в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия осторожно перемешивается. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = Масса тела пациента (кг) x 0,1

или с помощью представленной ниже таблицы.

Объемы, которые должны вводиться внутривенно после разведения до концентрации 3 мг/мл

Масса тела пациента (кг)	Необходимая доза (0,3 мг/кг), мг	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10
105	31,5	10,5
110	33	11
115	34,5	11,5
120	36	12
125	37,5	12,5
130	39	13
135	40,5	13,5
140	42	14
145	43,5	14,5
150	45	15

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами

- *Переключение между эноксапарином натрия и антагонистами витамина К (АВК)*

Для мониторирования эффекта АВК необходимо наблюдение врача и проведение лабораторных исследований [протромбиновое время, представленное как МНО].

Так как для развития максимального эффекта АВК требуется время, терапия эноксапарином натрия должна продолжаться в постоянной дозе так долго, как необходимо для поддержания значений МНО (по данным двух последовательных определений) в желаемом терапевтическом диапазоне в зависимости от показаний.

Для пациентов, которые получают АВК, отмена АВК и введение первой дозы эноксапарина натрия должны проводиться после того, как МНО снизилось ниже границы терапевтического диапазона.

- *Переключение между эноксапарином натрия и пероральными антикоагулянтами прямого действия (ПОАК)*

Отмена эноксапарина натрия и назначение ПОАК должны проводиться за 0-2 ч до момента очередного запланированного введения эноксапарина натрия в соответствии с инструкцией по применению пероральных антикоагулянтов.

Для пациентов, получающих ПОАК, введение первой дозы эноксапарина натрия, и отмена пероральных антикоагулянтов прямого действия должны проводиться в момент времени, соответствующий очередному запланированному применению ПОАК.

Применение при спинальной/эпидуральной анестезии или люмбальной пункции

В случае применения антикоагулянтной терапии во время проведения эпидуральной или спинальной анестезии/аналгезии или люмбальной пункции необходимо проведение неврологического мониторирования вследствие риска развития нейроаксиальных гематом (см. раздел 4.4).

- *Применение эноксапарина натрия в профилактических дозах*

Установка или удаление катетера должно проводиться спустя как минимум 12 ч после последней инъекции профилактической дозы эноксапарина натрия.

При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 12 ч интервал до удаления катетера.

У пациентов с КК ≥ 15 и < 30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 24 ч.

Предоперационное введение эноксапарина натрия за 2 ч до вмешательства в дозировке 20 мг несовместимо с проведением нейроаксиальной анестезии.

- *Применение эноксапарина натрия в терапевтических дозах*

Установка или удаление катетера должно проводиться спустя как минимум 24 ч после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

последней инъекции терапевтической дозы эноксапарина натрия (см. раздел 4.3).

При использовании непрерывной техники необходимо соблюдать по меньшей мере 24 ч интервал до удаления катетера.

У пациентов с КК ≥ 15 и < 30 мл/мин следует рассмотреть вопрос об удвоении времени до момента пункции или введения/удаления катетера как минимум до 48 ч.

Пациентам, получающим эноксапарин натрия в дозах 0,75 мг/кг или 1 мг/кг массы тела два раза в сутки, не следует вводить вторую дозу препарата с целью увеличения интервала перед установкой или заменой катетера. Точно так же следует рассмотреть вопрос о возможности отсрочки введения следующей дозы препарата, как минимум, на 4 ч, исходя из оценки соотношения польза/риск (риск развития тромбоза и кровотечений при проведении процедуры, с учетом наличия у пациентов факторов риска). В эти временные точки все еще продолжает выявляться анти-Ха активность препарата, и отсрочки по времени не являются гарантией того, что развития нейроаксиальной гематомы удастся избежать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное клинически значимое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая недавно перенесенный геморрагический инсульт, острую язву желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечений, недавно перенесенные операции на головном и спинном мозге, офтальмологические операции, известное или предполагаемое наличие варикозного расширенных вен пищевода, артериовенозные мальформации, сосудистые аневризмы, сосудистые аномалии спинного и головного мозга.
- Спинальная или эпидуральная анестезия, или локо-региональная анестезия, когда эноксапарин натрия применялся для лечения в предыдущие 24 ч.
- Иммуноопосредованная гепарин-индуцированная тромбоцитопения (в анамнезе) в течение 100 последних дней или наличие в крови циркулирующих антитромбоцитарных антител.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Состояния, при которых имеется потенциальный риск развития кровотечения:

- нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда и др.), тяжелый васкулит;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, или другие эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая или геморрагическая ретинопатия;
- тяжелый сахарный диабет;
- недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операция;
- проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная);
- недавние роды;
- эндокардит бактериальный (острый или подострый);
- перикардит или перикардиальный выпот;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- внутриматочная контрацепция (ВМК);
- тяжелая травма (особенно центральной нервной системы), открытые раны на больших поверхностях;
- одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения без циркулирующих антител в анамнезе (более 100 дней).

У компании отсутствуют данные по клиническому применению эноксапарина натрия при следующих заболеваниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно перенесенная).

Общие

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, так как они различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности, единицам дозирования и режиму дозирования, с чем связаны различия в их фармакокинетике и биологической активности (антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по применению для каждого препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов.

Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, при введении препарата Кленикс возможно развитие кровотечений любой локализации (см. раздел 4.8). При развитии кровотечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

необходимо найти его источник и назначить соответствующее лечение.

Эноксапарин натрия, как и другие антикоагулянты, следует применять с осторожностью при состояниях с повышенным риском кровотечения, таких как:

- нарушения гемостаза;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая ретинопатия;
- нейрохирургическое или офтальмологическое оперативное вмешательство;
- одновременное применение препаратов, влияющих на гемостаз (см. раздел 4.5).

Кровотечения у пациентов пожилого возраста

При применении эноксапарина натрия в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста не отмечено увеличения риска развития кровотечений.

При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно в возрасте 80 лет и старше) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием таких пациентов (см. раздел 5.2 и раздел 4.2.).

Одновременное применение других препаратов, влияющих на гемостаз

Применение препаратов, влияющих на гемостаз (салицилаты системного действия, в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, НПВП, включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является необходимым. Если показано их одновременное применение с эноксапарином натрия, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек существует повышенный риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК >15 и <30 мл/мин) отмечается значительное увеличение экспозиции эноксапарина натрия, поэтому рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом применении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с нарушениями функции почек умеренной (КК >30 и <50 мл/мин) и легкой степени тяжести (КК >50 и < 80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ0002)

пациентов, и может рассматриваться проведение биологического мониторинга с измерением анти-Ха активности (см. разделы 5.2 и 4.2.2, подраздел Пациенты с нарушениями функции почек). Применение эноксапарина натрия не рекомендуется пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (КК <15 мл/мин) ввиду отсутствия данных, кроме случаев профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

Низкая масса тела

Отмечалось увеличение экспозиции эноксапарина натрия при его профилактическом применении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг, что может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

Пациенты с ожирением

Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. Безопасность и эффективность применения эноксапарина натрия в профилактических дозах у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м^2) до конца не определена и нет общего мнения по коррекции дозы. Рекомендуется проведение контроля за состоянием пациентов на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий.

Контроль количества тромбоцитов в периферической крови

Риск развития антитело-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) существует и при применении низкомолекулярных гепаринов, при этом этот риск выше у пациентов, перенесших операции на сердце, и пациентов с онкологическими заболеваниями. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови до начала лечения эноксапарином натрия и во время его применения. Следует определять количество тромбоцитов в крови при наличии симптомов, указывающих на ГИТ (новый эпизод артериальных и/или венозных тромбоэмболических осложнений, болезненное поражение кожи в месте инъекции, аллергическая или анафилактическая реакция при лечении). При возникновении указанных симптомов следует проинформировать лечащего врача.

При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30-50 % по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другую антикоагулянтную терапию без применения гепаринов.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при применении эноксапарина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

натрия при одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии с развитием длительно существующего или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при применении более высоких доз эноксапарина натрия, а также при использовании постоянных катетеров после операции, или при одновременном применении дополнительных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как НПВП (см. раздел 4.5.). Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов, имеющих в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. раздел 5.2). Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия, однако точное время для достижения достаточного снижения антикоагулянтного эффекта у разных пациентов неизвестно. Следует дополнительно учитывать, что у пациентов с КК 15-30 мл/мин выведение эноксапарина натрия замедляется.

Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии или люмбальной пункции, необходимо постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушение сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При подозрении на симптомы, характерные для гематомы спинного мозга, необходимы срочная диагностика и лечение, включая, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Применение эноксапарина натрия у пациентов, имеющих в анамнезе указания на наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении в течение последних 100 дней или при наличии циркулирующих антител, противопоказано (см. раздел 4.3). Циркулирующие антитела могут персистировать несколько лет.

Эноксапарин натрия следует применять с особой осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе (более чем 100 дней) гепарин-индуцированную тромбоцитопению без циркулирующих антител. Решение о применении эноксапарина натрия в данной ситуации должно быть принято только после оценки соотношения польза/риск и при отсутствии безгепариновой (не содержащей гепарин) альтернативной терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Чрескожная коронарная ангиопластика

С целью минимизации риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой инструментальной манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, эти процедуры следует проводить в интервалах между введением препарата. Это необходимо для достижения гемостаза в месте введения катетера после проведения чрескожного коронарного вмешательства. При использовании закрывающего устройства интродьюсер бедренной артерии может быть удален немедленно. При применении мануальной (ручной) компрессии интродьюсер бедренной артерии следует удалить через 6 ч после последней внутривенной или подкожной инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия продолжается, то следующую дозу следует вводить не ранее, чем через 6-8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом введения интродьюсера, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца

Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Имеются отдельные сообщения о развитии тромбоза клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования. Ввиду недостаточности клинических данных и наличия неоднозначных факторов, включая основное заболевание, оценка таких сообщений затруднена.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца

Применение эноксапарина натрия для профилактики тромбообразования у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно.

В клиническом исследовании с участием беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца при применении эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки для уменьшения риска тромбозов и эмболий, у 2-х из 8-ми женщин образовались тромбы, которые приводили к блокированию клапанов сердца и к смерти матери и плода.

Имеются отдельные пострегистрационные сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца могут иметь повышенный риск развития тромбоза и эмболии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Некроз кожи/кожный васкулит

Сообщалось о развитии некроза кожи и кожного васкулита при применении низкомолекулярных гепаринов. В случае развития некроза кожи/кожного васкулита применение препарата следует прекратить.

Острый инфекционный эндокардит

Применение гепарина не рекомендуется у пациентов с острым инфекционным эндокардитом вследствие риска развития геморрагического инсульта. В случае, если применение препарата считается абсолютно необходимым, решение следует принимать только после тщательной индивидуальной оценки соотношения пользы и риска.

Лабораторные тесты

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, эноксапарин натрия существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и активированное время свертывания крови. Увеличение АЧТВ и активированного времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антикоагулянтной активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Гиперкалиемия

Гепарины могут подавлять секрецию альдостерона надпочечниками, что приводит к развитию гиперкалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, принимающих лекарственные препараты, повышающие содержания калия (см. раздел 4.5). Следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, особенно у пациентов группы риска.

Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое применение эноксапарина натрия оправдано только, если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования:

- возраст более 75 лет;
- злокачественные новообразования;
- тромбозы и эмболии в анамнезе;
- ожирение;
- гормональная терапия;
- сердечная недостаточность;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- хроническая дыхательная недостаточность.

Нарушение функции печени

Эноксапарин натрия следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени вследствие увеличения риска кровотечений. Коррекция дозы на основании мониторирования анти-Ха активности у пациентов с циррозом печени является ненадежной и не рекомендуется.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не рекомендуемые комбинации

Препараты, влияющие на гемостаз (салицилаты системного действия, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая кеторолак, другие тромболитики (алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа)), рекомендуется отменить до начала терапии эноксапарином натрия. При необходимости одновременного применения с эноксапарином натрия следует соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

- Прочие лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как:

- ингибиторы агрегации тромбоцитов, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, показанные при остром коронарном синдроме, вследствие повышенного риска кровотечения;
- декстран с молекулярной массой 40 кДа;
- системные глюкокортикостероиды.

- Лекарственные препараты, повышающие содержание калия

При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, следует проводить клинический и лабораторный контроль.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во время беременности, нет. Так как отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

исследования с участием беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия во время беременности у человека, применять его во время беременности следует только в исключительных случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом.

Рекомендуется проведение контроля за состоянием пациенток на предмет появления признаков кровотечения или чрезмерной антикоагуляции, пациентки должны быть предупреждены о риске возникновения кровотечений.

Нет данных о повышенном риске развития кровотечений, тромбоцитопении или остеопороза у беременных женщин, за исключением случаев, отмеченных у пациенток с искусственными клапанами сердца (см. раздел 4.4).

При планировании эпидуральной анестезии рекомендуется перед ее проведением отменить эноксапарин натрия (см. раздел 4.4).

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли неизмененный эноксапарин натрия в грудное молоко. Всасывание эноксапарина натрия в ЖКТ у новорожденного маловероятно. Эноксапарин натрия может применяться в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Кленикс не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Изучение побочных эффектов эноксапарина натрия проводилось более чем у 15000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, из них у 1776 пациентов - при профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических операциях: у 1169 пациентов - при профилактике венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний; у 559 пациентов - при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии; у 1578 пациентов - при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q; у 10176 пациентов - при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Режим введения эноксапарина натрия отличался в зависимости от показаний. При профилактике венозных тромбозов и эмболий при общехирургических и ортопедических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

операциях или у пациентов, находящихся на постельном режиме, вводилось 40 мг подкожно один раз в сутки. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, пациенты получали эноксапарин натрия из расчета 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч или 1,5 мг/кг массы тела подкожно один раз в сутки. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч, а в случае инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST проводилось внутривенное болюсное введение 30 мг с последующим введением 1 мг/кг массы тела подкожно каждые 12 ч.

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (>1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны сосудов:

Кровотечения

В клинических исследованиях кровотечения были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями. К ним относились большие кровотечения, наблюдавшиеся у 4,2 % пациентов (кровотечение считалось большим, если оно сопровождалось снижением содержания гемоглобина на 2 г/л и более, требовало переливания 2 или более доз компонентов крови, а также, если оно было забрюшинным или внутричерепным). Некоторые из этих случаев были летальными.

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении эноксапарина натрия возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии факторов риска, способствующих развитию кровотечения, при проведении инвазивных процедур или применении препаратов, нарушающих гемостаз (см. разделы 4.4 и 4.5).

При описании кровотечений ниже знак «*» означает указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимозы (кроме развившихся в месте инъекции), раневые гематомы, гематурия, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения.

Очень часто: кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.

Часто: кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нечасто: забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее. а также при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Редко: забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз

Очень часто: тромбоцитоз (количество тромбоцитов в периферической крови более $400x10^9$/л) при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее.

Часто: тромбоцитоз при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечасто: тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Очень редко: аутоиммунная тромбоцитопения при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Другие клинически значимые нежелательные реакции вне зависимости от показаний

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы по системно-органным классам, даны с указанием определенной выше частоты их возникновения и в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: кровотечение, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Редко: случаи развития аутоиммунной тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: аллергические реакции.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз, более чем в три раза превышающее верхнюю границу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нормы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: крапивница, кожный зуд, эритема.

Нечасто: буллезный дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: гематома в месте инъекции, боль в месте инъекции, отек в месте инъекции, кровотечение, реакции повышенной чувствительности, воспаление, образование уплотнений в месте инъекции.

Нечасто: раздражение в месте инъекции, некроз кожи в месте инъекции.

Данные, полученные после выхода препарата на рынок

Следующие нежелательные реакции отмечались при пострегистрационном применении эноксапарина натрия. Об этих побочных реакциях имелись спонтанные сообщения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции отмечались случаи развития спинальной гематомы (или нейроаксиальной гематомы). Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: геморрагическая анемия.

Редко: эозинофилия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция; в месте инъекции может развиться кожный васкулит, некроз кожи, которым обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных). В этих случаях терапию эноксапарином натрия следует прекратить.

Возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекций препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: гепатоцеллюлярное поражение печени.

Редко: холестатическое поражение печени.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: остеопороз при длительной терапии (более трех месяцев).

Лабораторные и инструментальные данные

Редко: гиперкалиемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Случайная передозировка препаратом Кленикс при внутривенном, экстракорпоральном или подкожном применении может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже больших доз всасывание препарата маловероятно.

Лечение

Антикоагулянтные эффекты можно в основном нейтрализовать путем медленного внутривенного введения протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного препарата. Один мг (1 мг) протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект одного мг (1 мг) эноксапарина натрия (см. информацию о применении препаратов протамина сульфата), если эноксапарин натрия вводился не более, чем за 8 ч до введения протамина. 0,5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг препарата, если с момента введения последнего прошло более 8 ч или при необходимости введения второй

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дозы протамина. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введения протамина не требуется. Однако даже при введении больших доз протамина сульфата, анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60 %).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия.

Код АТХ: B01AB05

Кленикс является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Эноксапарин натрия - низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 дальтон (Да): менее 2000 Да - < 20 %, от 2000 до 8000 Да - > 68 %, более 8000 Да - < 18 %. Эноксапарин натрия получают с помощью щелочной деполимеризации бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-О-сульфо-4-енпиразиносуроновой кислоты и восстанавливающимся фрагментом 2-№,6-О-дисульфо-О-глюкопиранозида. Структура эноксапарина натрия содержит около 20 % (в пределах от 15% до 25 %) 1,6-ангидропроизводного в восстанавливающемся фрагменте полисахаридной цепи.

Механизм действия

В очищенной системе in vitro эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-Па или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (АТ-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей. Кроме анти-Ха/Па активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, гак и на моделях животных. Это включает АТ-Ш-зависимое ингибирование других факторов свертывания, как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении его в профилактических дозах он незначительно изменяет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Для проведения исследования сравнительной эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Кленикс в сравнении с референтным препаратом Клексан®

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

было проведено клиническое исследование по протоколу «Международное многоцентровое рандомизированное, открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Эноксапарин натрия, раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл (АО «Фармасинтез», Россия) и Клексан®, раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) у пациентов, которым проводится операция эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, с высоким риском развития тромботических или тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде».

С учетом цели исследования первичной конечной точкой была выбрана частота развития любых венозных тромботических/тромбоэмболических осложнений (тромбозов глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, случаев смерти, связанных с венозной тромбоэмболией) в течение 14 дней после операции в группах исследования.

В протоколе также рассматривались вторичные конечные точки:

- Случаи тромбозов глубоких вен нижних конечностей, в т.ч. проксимальных, дистальных, симптоматических, асимптоматических в течение 14 дней после операции;
- Случаи тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) в течение 14 дней после операции;
- Частота всех тромботических/тромбоэмболических осложнений в течение всего периода исследования (период активной терапии + период последующего наблюдения);
- Смертность пациентов вследствие ТЭЛА в течение 14 дней после операции.

Была произведена статистическая обработка первичного показателя эффективности в популяциях ITT и PP. Осложнения наблюдались у следующих пациентов: в основной группе у пациентов №109 (тромбоз суурального синуса левой голени), №142 (флеботромбоз глубоких вен голеней с двух сторон) и № 150 (флеботромбоз глубоких вен правой голени), в группе сравнения – у пациентов № 149 (флеботромбоз глубоких вен правой голени) и № 125 (тромбоз). Таким образом, в основной группе венозные тромботические/ тромбоэмболические осложнения наблюдались у 3 пациентов из 85 (3,53 %), в группе сравнения – у 2 пациентов из 86 (2,33%). Разность частот p1 и p2 составила 1,20 %. Верхняя граница 95 %-ного доверительного интервала для разности составила 7,21 %, что меньше выбранной границы не меньшей эффективности, 12 %. Различия между группами статистически незначимы (p=0,682, точный критерий Фишера). В популяции PP частота достижения первичной конечной точки составила 3,53% (3 из 85) в основной группе и 2,41 % (2 из 83) в группе сравнения. Разность частот p1 и p2 составила 1,12 %. Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности составила 6,79 %, что меньше выбранной границы не меньшей эффективности, 12%. Ни один пациент не умер вследствие ТЭЛА в течение 14 дней после операции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В результате проведенного исследования было сделано заключение, что препарат Эноксапарин натрия, раствор для инъекций (АО «Фармасинтез», Россия), обладает не меньшей эффективностью и схожим профилем безопасности по сравнению с препаратом Клексан®, раствор для инъекций (Санофи Винтроп Индустрия, Франция), у пациентов, которым проводится операция эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, с высоким риском развития тромботических или тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность эноксапарина натрия при подкожном (п/к) введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100 %.

Средняя максимальная анти-Ха активность в плазме крови отмечается через 3-5 ч после п/к введения и достигает приблизительно 0,2. 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после однократного п/к введения препарата в дозировке 20 мг, 40 мг, 1 мг/кг и 1,5 мг/кг.

Внутривенное болюсное введение препарата в дозировке 30 мг, сопровождающееся незамедлительным подкожным введением препарата в дозировке 1 мг/кг каждые 12 ч, обеспечивает начальную максимальную анти-Ха активность на уровне 1,16 МЕ/мл (n=16), средняя экспозиция препарата в крови составляет приблизительно 88 % от равновесного состояния, которое достигается на второй день терапии.

Фармакокинетика эноксапарина натрия в указанных режимах дозирования носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая. После повторного подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия один раз в сутки и подкожного введения эноксапарина натрия в дозе 1,5 мг/кг массы тела один раз в сутки у здоровых добровольцев равновесная концентрация достигается ко 2 дню, причем площадь под фармакокинетической кривой в среднем на 15 % выше, чем после однократного введения. После повторных подкожных введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки равновесная концентрация достигается через 3-4 дня, причем площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в среднем на 65 % выше, чем после однократного введения, и средние значения максимальных концентраций составляют соответственно 1,2 МЕ/мл и 0,52 МЕ/мл.

Анти-IIa активность в плазме крови примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-Ha активность наблюдается примерно через 3-4 ч после подкожного введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг массы тела при двукратном введении и 1,5 мг/кг массы тела при однократном введении, соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Распределение

Объем распределения анти-Ха активности эноксапарина натрия составляет примерно 4,3 л и приближается к объему циркулирующей крови.

Биотрансформация

Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет приблизительно 10 % от введенной дозы, и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет приблизительно 40 % от введенной дозы.

Элиминация

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После внутривенного введения в течение 6 ч в дозе 1,5 мг/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме крови составляет 0,74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер с периодами полувыведения ($T_{1/2}$) около 5 ч (после однократного подкожного введения) и около 7 ч (после многократного введения препарата).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Фармакокинетический профиль эноксапарина натрия не отличается у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов при нормальной функции почек. Однако в результате снижения функции почек с возрастом может наблюдаться замедление выведения эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста.

Нарушения функции печени

В исследовании с участием пациентов с поздними стадиями цирроза печени, получавших эноксапарин натрия в дозировке 4000 МЕ (40 мг) один раз в сутки, снижение максимальной анти-Ха активности было связано с увеличением степени тяжести нарушения функции печени (с оценкой по шкале Чайлд-Пью). Это снижение главным образом было обусловлено снижением уровня АТ-III, вторичным по отношению к снижению синтеза АТ-III у пациентов с нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Отмечено уменьшение клиренса эноксапарина натрия у пациентов с нарушениями функции почек. После повторного подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия один раз в сутки происходит увеличение активности анти-Ха, представленной площадью под фармакокинетической кривой (AUC) у пациентов с нарушениями функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) ≥50 и <80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (КК ≥30 и <50

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

мл/мин). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) AUC в состоянии равновесия в среднем на 65 % выше при повторном подкожном введении 40 мг препарата один раз в сутки.

Гемодиализ

фармакокинетика эноксапарина натрия сопоставима с показателями в контрольной популяции после однократных в/в введений доз 25 МЕ, 50 МЕ или 100 МЕ/кг (0,25, 0.50 или 1,0 мг/кг), однако AUC была в два раза выше, чем в контрольной популяции. Масса тела: после повторных п/к введений в дозировке 1,5 мг/кг один раз в сутки средняя AUC анти-Ха активности в состоянии равновесия незначительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 30-48 кг/м^2) по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела, в то время как максимальная анти-Ха активность плазмы крови не увеличивается. У пациентов с избыточной массой тела при подкожном введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного подкожного введения 40 мг эноксапарина натрия анти- Ха активность будет на 52 % выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27 % выше у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кленикс, раствор для инъекций 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл

Вода для инъекций

Кленикс, раствор для инъекций 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл

Вода для инъекций

Кленикс, раствор для инъекций 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл

Вода для инъекций

Кленикс, раствор для инъекций 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл

Вода для инъекций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.2. Несовместимость

Подкожное введение

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Внутривенное болюсное введение (только для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST)

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (см. раздел 4.2.).

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºС. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,2 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл препарата в одноразовый шприц из бесцветного стекла.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 шприца помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку.

По 1 или 5 контурных пластиковых подложек вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 0,2 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл препарата в ампулы из бесцветного стекла типа I с цветным кольцом разлома или цветной точкой и насечкой. На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 или 5 ампул помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку.

По 1 контурной пластиковой подложке с 2 или 5 ампулами или по 2 контурных пластиковых подложек с 5 ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных при применении лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.08.2021 № 18557
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Факс: +7 (3952) 55-03-25

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кленикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org**.**