



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ENOXAPARINA SODICA
CLEXANE 100 mg/mL SOLUCION INYECTABLE PB.1162.

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Heparinas.
Código ATC: B01AB05.

3.1. Farmacodinamia

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 Dalton, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio.

En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos.

Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica.

Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5 - 2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

3.2. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100%.

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/mL, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/mL (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/mL, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100 - 200 mg/mL no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/mL y 0,19 UI/mL tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 L/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida. El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 mL/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 mL/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día.

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica.

Hemodiálisis

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30 - 48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (< 45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (< 57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal.

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26.

Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad no clastogénica basado en el test *in vivo* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembra o macho cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

4. INDICACIONES

Tratamiento profiláctico de las enfermedades tromboembólicas de origen venoso en especial cirugía general y ortopédica.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Tratamiento de la angina inestable, extensible al infarto de miocardio sin onda Q.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento profiláctico de las enfermedades tromboembólicas de origen venoso en pacientes no quirúrgicos.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento profiláctico de las enfermedades tromboembólicas de origen venoso en especial cirugía general y ortopédica: 20 a 40 mg/día, vía subcutánea.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y tratamiento de la angina inestable, extensible al infarto de miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas, vía subcutánea.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis: paciente con riesgo hemorrágico: 0,5 mg/kg a 0,75 mg/kg administrado en el circuito de la línea arterial, solo al inicio de la sesión de hemodiálisis. Si hay evidencia de trombos en la trampa de burbuja administrar la mitad de la dosis inicial.

En pacientes sin riesgo hemorrágico: 0,75 a 1 mg/kg administrado en el circuito de la línea arterial, solo al inicio de la sesión de hemodiálisis.

Tratamiento profiláctico de las enfermedades tromboembólicas de origen venoso en pacientes no quirúrgicos: 40 mg/día, vía subcutánea.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP): 0,75 a 1 mg/kg cada 12 horas. Máximo 100 mg cada 12 horas, vía subcutánea para las dos primeras dosis.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 mL/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve o moderada

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 mL/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 mL/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución en estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST. No es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada.

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI [75 mg] vía SC, seguido de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] vía SC para las dosis restantes).

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

No se debe administrar Clexane por vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato.

Técnica de la inyección SC

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas. Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Para las jeringas precargadas equipadas con el dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección.

En caso de autoadministración: se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Inyección línea arterial

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales (ACOD)

Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)].

Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo con lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver advertencias).

Dosis utilizadas para profilaxis

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja.

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30 mL/min], se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas.

El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dosis utilizadas para tratamiento

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver contraindicaciones).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 - 30 mL/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas.

Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg [0,75 mg/kg] dos veces al día o 100 UI/kg [1 mg/kg] dos veces al día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio/riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

Frecuentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis.

Raras: Eosinofilia*, casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacción alérgica.

Raras: Reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

Raras: Hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad).

Poco frecuentes: Lesión hepática hepatocelular*.

Raras: Lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Raras: Alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas). Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción).

Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: Hiperpotasemia*.

* Reacciones en experiencia post-comercialización.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web:
http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Uso concomitante no recomendado:

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver advertencias)
Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario.

Estos agentes incluyen medicamentos como:

Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco.

Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes.

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,

Dextrano 40.

Glucocorticoides sistémicos.

Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específicas proporcionadas por el laboratorio.

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) > 100 días

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoides de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5^o y 21^o posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento.

Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico.

En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

Hemorragia

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrados en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

Alteraciones de la hemostasis,
Antecedentes de úlcera péptica,
Ictus isquémico reciente,
Hipertensión arterial grave,
Retinopatía diabética reciente,
Cirugía neurológica u oftalmológica,
Uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis.

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA).

La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas.

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15 - 30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

Necrosis cutánea/vasculitis cutánea

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis y vasculitis cutáneas, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6 - 8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considerada



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio/riesgo.

Válvulas cardíacas mecánicas

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis.

Ciertos factores de confusión, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la post-comercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa.

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 mL/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 - 30 mL/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada.

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 mL/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 mL/min).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST.

Pacientes con bajo peso corporal

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Trazabilidad

HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre.

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Clexane durante la lactancia.

8.4. Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes. Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales.

Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

10.2. Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60%).

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia, ni durante la lactancia a menos que el medico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la formulación.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020