

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CONENOXA ® (Enoxaparina sódica)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV, SC
Fortaleza:	100 mg/mL
Presentación:	Estuche por 2 jeringuillas prellenadas de vidrio incoloro con 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL ó 0,8 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	LOUIS SIMO SAS., París, Francia.
Fabricante, país:	HEBEI CHANGSHAN BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD., Hebei, China. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-019-B01
Fecha de Inscripción:	29 de marzo de 2022.
Composición:	

Cada jeringuilla prellenada (0,2 mL) contiene:

Enoxaparina sódica (eq. a 2 000 AXaUI)	20,0 mg
---	---------

Cada jeringuilla prellenada (0,4 mL) contiene:

Enoxaparina sódica (eq. a 4 000 AXaUI)	40,0 mg
---	---------

Cada jeringuilla prellenada (0,6 mL) contiene:

Enoxaparina sódica (eq. a 6 000 AXaUI)	60,0 mg
---	---------

Cada jeringuilla prellenada (0,8 mL) contiene:

Enoxaparina sódica (eq. a 8 000 AXaUI)	80,0 mg
---	---------

Agua para inyección

Plazo de validez:	24 meses
--------------------------	----------

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

La inyección de enoxaparina sódica está indicada en adultos para:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado y alto, en particular los que se someten a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo la cirugía oncológica. Profilaxis del tromboembolismo venoso profundo en pacientes que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a inmovilidad severa durante enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio, infecciones severas o enfermedades reumáticas.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), excluida la EP que probablemente requiera terapia trombolítica o cirugía.

En el síndrome coronario agudo: Tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q o IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico oral.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), incluidos los pacientes que deben ser tratados médicamente o con una intervención coronaria percutánea posterior (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica, heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) inmunomediada en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes

Hemorragia activa clínicamente significativa y afecciones con alto riesgo de hemorragia no controlable, incluido accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de hemorragia, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes;

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

Precauciones:

No se administre por la vía Intramuscular.

Hemorragia: Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

La Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como: Deterioro de la hemostasia, Antecedentes de úlcera péptica, Enfermedad cerebrovascular isquémica reciente, Hipertensión arterial severa no controlada, Retinopatía diabética, Cirugía neurológica u oftálmica reciente, Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver Interacciones).

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas: El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han reportado casos aislados de trombosis en pacientes con prótesis mecánica de válvulas cardíacas y que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Los factores concomitantes, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos,

limitan la evaluación de estos casos. Algunos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragia en ancianos: No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Deterioro renal: En pacientes con deterioro renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia. Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <30mL/min), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal moderado (depuración de creatinina 30 a 50mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal: Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal (< 45kg) y hombres de bajo peso corporal (< 57kg), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos: Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas: El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y mediada por anticuerpos también existe con Heparinas de Bajo Peso Molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5° y el 21° días del comienzo del tratamiento con Enoxaparina sódica. Por lo tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Embarazo y lactancia: Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa. Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General: La enoxaparina sódica no se puede usar indistintamente (unidad por unidad) con otras HBPM. Por lo tanto, se requiere una atención especial y el cumplimiento de las instrucciones de uso específicas de cada medicamento autorizado. Historial de HIT (> 100 días): Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH inmunomediada en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años.

La enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes (> 100 días) de trombocitopenia inducida por heparina sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en tal caso debe tomarse solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo beneficio y después de que se consideren tratamientos alternativos sin heparina (por ejemplo, danaparoides sódico o lepirudina).

Monitorización de recuentos de plaquetas: El riesgo de HIT mediada por anticuerpos también existe con las HBPM. En caso de producirse trombocitopenia, suele aparecer entre el día 5 y el 21 tras el inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es mayor en pacientes postoperatorios y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda medir el recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con enoxaparina sódica y, posteriormente, con regularidad durante el tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieran TIH (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de la inyección, cualquier reacción alérgica o anafilactoide durante el tratamiento), se debe medir el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y, de ser así, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe cambiarse a otro tratamiento alternativo anticoagulante sin heparina.

Hemorragia: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si se produce una hemorragia, se debe investigar el origen de la hemorragia e instituir el tratamiento adecuado.

La enoxaparina sódica, al igual que con cualquier otro tratamiento anticoagulante, debe usarse con precaución en afecciones con mayor potencial de hemorragia, como: hemostasia alterada, antecedentes de úlcera péptica, accidente cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa, retinopatía diabética reciente, cirugía neuro u oftalmológica, o el uso concomitante de medicamentos que afecten a la hemostasia.

Pruebas de laboratorio: En las dosis utilizadas para la profilaxis de la tromboembolia venosa, la enoxaparina sódica no influye significativamente en el tiempo de sangrado y las pruebas de coagulación sanguínea global, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas. En dosis más altas, pueden ocurrir aumentos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos en TTPa y ACT no se correlacionan linealmente con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por lo tanto, son inadecuados y poco fiables para controlar la actividad de enoxaparina sódica.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: No se debe realizar anestesia espinal/epidural ni punción lumbar en las 24 horas siguientes a la administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o procedimientos de punción espinal que han provocado parálisis permanente o a largo plazo. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menos. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios, con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasia, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de enoxaparina sódica. La colocación o extracción de un catéter epidural o la punción lumbar se realizan mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica es bajo; sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina (15-30 ml/min), son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada. Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe realizar un control frecuente para detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la

línea media, deficiencias sensoriales y motoras (entumecimiento o debilidad en miembros inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Indique a los pacientes que informen de inmediato si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, inicie un diagnóstico y tratamiento urgente, incluida la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no pueda prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

Necrosis cutánea/vasculitis cutánea: Se han notificado casos de necrosis cutánea y vasculitis cutánea con HBPM y deberían dar lugar a la suspensión inmediata del tratamiento.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea (PCI): Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el IAMSEST y el IAMCEST agudo, respete exactamente los intervalos recomendados entre las dosis inyectables de enoxaparina sódica. Es importante lograr la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda o manguito se puede quitar inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina debe retirarse 6 horas después de la última inyección de enoxaparina sódica IV/SC. Si se va a continuar con el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada debe administrarse no antes de 6 a 8 horas después de retirar la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Endocarditis infecciosa aguda: Por lo general, no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si dicho uso se considera absolutamente necesario, la decisión debe tomarse solo después de una cuidadosa evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas: El uso de enoxaparina sódica no se ha estudiado adecuadamente para la tromboprolifaxis en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han notificado casos aislados de trombosis de estas prótesis en pacientes que han recibido enoxaparina sódica para tromboprolifaxis. Los factores concomitantes, incluidos la enfermedad subyacente y los datos clínicos insuficientes, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se reportaron en embarazadas en las que las trombosis provocaron la muerte materna y fetal.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas en las válvulas cardíacas: No se ha estudiado adecuadamente el uso de enoxaparina sódica para la tromboprolifaxis en embarazadas con prótesis mecánicas en las válvulas cardíacas. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina sódica (100 UI/kg, 1 mg/kg) dos veces al día para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 embarazadas desarrollaron coágulos que provocaron el bloqueo de la válvula y la muerte materna y fetal. Existen reportes aislados post-comercialización de trombosis valvular en mujeres embarazadas con este tipo de prótesis mientras recibían enoxaparina sódica para tromboprolifaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

Ancianos: No se observa un aumento de la tendencia al sangrado en los ancianos con los rangos de dosis profilácticas. Los pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes de ochenta años de edad y mayores) pueden tener un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con los rangos de dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y se podría considerar la reducción de la dosis en pacientes mayores de 75 años tratados por IAMCEST.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, hay un aumento de la exposición a enoxaparina sódica lo que aumenta el riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y se puede considerar la monitorización biológica mediante la medición de la actividad anti-Xa. No se recomienda enoxaparina sódica

para 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 trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min), dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente, se recomienda un ajuste de dosis para los rangos de dosis terapéuticos y profilácticos. No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

Insuficiencia hepática: La enoxaparina sódica debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a un mayor potencial de hemorragia. El ajuste de dosis basado en la monitorización de los niveles de anti-Xa no es fiable en pacientes con cirrosis hepática y no se recomienda.

Bajo peso: Se ha observado un aumento en la exposición de enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres con bajo peso (< 45 kg) y hombres con bajo peso (< 57 kg), lo que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, se recomienda una monitorización clínica cuidadosa en estos pacientes.

Pacientes obesos: Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Hiperpotasemia: Las heparinas pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona dando lugar a hiperpotasemia, especialmente en pacientes como aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, que toman medicamentos que se sabe que aumentan el potasio. El potasio plasmático debe controlarse con regularidad, especialmente en pacientes con riesgo.

Trazabilidad: Para mejorar la trazabilidad de la HBPM, se recomienda que los profesionales de la salud registren el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en el archivo o historia clínica del paciente.

Sodio: Para pacientes que reciben dosis superiores a 210 mg/día, este medicamento contiene más de 24 mg de sodio en cada dosis. Esto equivale al 1,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Efectos indeseables:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: reacción alérgica.

Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock*.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza*

Trastornos vasculares:

Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones han dado lugar a diversos grados de lesiones neurológicas, incluida la parálisis a largo plazo o permanente.

Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas > 3 veces el 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 ampollosa.

Raras: alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* que suele aparecer en el lugar de la inyección (estos fenómenos suelen estar precedidos de púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas). Nódulos en el lugar de la inyección* (nódulos inflamatorios, que no eran sitio quístico de enoxaparina). Se resuelven después de unos días y no deben provocar la interrupción del tratamiento.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

Raras: osteoporosis* después de una terapia a largo plazo (más de 3 meses).

Desordenes generales y por administración en el sitio:

Frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, otra reacción en el lugar de la inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción).

Poco frecuentes: irritación local, necrosis cutánea en el lugar de la inyección.

Analíticas:

Raras: hiperpotasemia*.

Posología y modo de administración:

Posología:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado y alto:

El riesgo tromboembólico individual para los pacientes se puede estimar utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 2000 UI (20 mg) una vez al día por inyección subcutánea (SC). Se demostró que la aplicación en el preoperatorio (2 horas antes de la cirugía) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) es eficaz y segura en la cirugía de riesgo moderado.

En pacientes de riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica debe mantenerse durante un período mínimo de 7 a 10 días, independientemente del estado de recuperación (por ejemplo, movilidad). La profilaxis debe continuarse hasta que el paciente ya no tenga una movilidad significativamente reducida.

En pacientes con riesgo alto de tromboembolismo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día administrada mediante inyección subcutánea, preferiblemente iniciando la aplicación 12 horas antes de la cirugía. Si es necesario un inicio profiláctico preoperatorio de enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ejemplo en pacientes de alto riesgo que esperan una cirugía ortopédica diferida), la última inyección debe administrarse a más tardar 12 horas antes de la cirugía y se reanuda 12 horas después del proceder quirúrgico.

Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor, se recomienda una trombopprofilaxis prolongada de hasta 5 semanas. Para pacientes con alto riesgo de

tromboembolismo venoso (TEV) que se someten a cirugía abdominal o pélvica por cáncer, se recomienda una trombopprofilaxis prolongada de hasta 4 semanas.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante al menos 6 a 14 días cualquiera que sea el estado de recuperación (por ejemplo, la movilidad). El beneficio no se establece para un tratamiento de más de 14 días.

Tratamiento de la TVP y la EP:

La enoxaparina sódica se puede administrar por vía subcutánea una vez al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o como inyecciones dos veces al día de 100 UI/kg (1 mg/kg). El médico debe seleccionar el régimen basándose en una evaluación individual que incluya la evaluación del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día debe utilizarse en pacientes sin complicaciones con bajo riesgo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día debe utilizarse en todos los demás pacientes, incluyendo obesos, EP sintomática, cáncer, TEV recurrente o trombosis proximal de la vena iliaca. El tratamiento con Enoxaparina sódica se prescribe durante un período promedio de 10 días. La terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse cuando sea apropiado.

Prevención de la formación de trombos durante la hemodiálisis.:

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg / kg) de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para el acceso vascular doble o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para el acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, se debe introducir enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga de lo normal, se puede administrar una dosis adicional de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No se dispone de datos en pacientes que utilizan enoxaparina sódica para la profilaxis o el tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable y IAMSEST y tratamiento del IAMCEST agudo: Para el tratamiento de la angina inestable y el IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas mediante inyección subcutánea administrada en combinación con terapia antiplaquetaria. El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

El ácido acetilsalicílico se recomienda para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis de carga oral inicial de 150 a 300 mg (en pacientes sin tratamiento previo con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento de 75 a 325 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento.

Para el tratamiento del IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) junto a una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) y para el mantenimiento dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrados SC cada 12 horas (con un máximo de 10.000 UI, 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

Se debe administrar un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico oral (75 mg a 325 mg una vez al día) de forma concomitante, a menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Cuando se administra junto con un trombolítico (específico o no de fibrina), la enoxaparina sódica debe administrarse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica.

Para la posología en pacientes ≥ 75 años, ver debajo el párrafo “Ancianos”.

Para los pacientes tratados con PCI, si la última dosis de enoxaparina sódica subcutánea se administró menos de 8 horas antes del inflado del balón, no se necesitan dosis adicionales. Si la última administración subcutánea se administró en un plazo mayor de las 8 horas previas al inflado del balón, entonces se debe administrar un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

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

Ancianos: Para todas las indicaciones, excepto STEMI, no es necesaria una reducción de la dosis en los pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada. Para conocer la posología en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal, ver más adelante “insuficiencia renal”.

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no se debe utilizar un bolo intravenoso inicial. Inicie la dosificación con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC cada 12 horas (con un máximo de 7500 UI, 75 mg, para cada una de las dos primeras dosis SC).

Insuficiencia renal: Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica para 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 trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Modo de administración: La inyección de enoxaparina sódica no debe administrarse por vía intramuscular.

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de la cirugía, el tratamiento de la TVP y la EP, el tratamiento de la angina inestable y el IAMSEST, la enoxaparina sódica debe administrarse mediante inyección subcutánea. Para el IAMCEST agudo, el tratamiento debe iniciarse con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.

Para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra a través de la línea arterial de uno de los circuitos de diálisis. La jeringuilla desechable precargada está lista para su uso inmediato.

Técnica de inyección SC: La inyección debe realizarse preferiblemente cuando el paciente está acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante una inyección subcutánea profunda. No expulse la burbuja de aire de la jeringuilla antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco cuando utilice jeringuillas precargadas. Cuando sea necesario ajustar la cantidad de fármaco a inyectar en función del peso corporal del paciente, utilice las jeringuillas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido desechando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a las graduaciones en la jeringuilla, y en tal caso, el volumen se redondeará a la graduación más cercana. La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. Toda la longitud de la aguja debe introducirse verticalmente en un pliegue cutáneo sostenido suavemente entre el pulgar y el índice. El pliegue cutáneo no debe soltarse hasta que se complete la inyección. No frote el lugar de la inyección después de la administración.

En caso de autoadministración, el médico debe advertir al paciente que siga las instrucciones proporcionadas en el prospecto de información para el paciente incluido en el envase de este medicamento.

Inyección intravenosa (bolo) (solo para indicación aguda de IAMCEST)

Para el IAMCEST agudo, el tratamiento debe iniciarse con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.

La enoxaparina sódica debe administrarse por vía intravenosa. No debe mezclarse ni coadministrarse con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros fármacos, el acceso intravenoso elegido debe enjuagarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y después de la administración en bolo intravenoso de enoxaparina sódica para despejar el puerto del fármaco. La enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución salina normal o fisiológica (0,9%) o dextrosa al 5% en agua.

Bolo inicial de 3000 UI (30 mg): Para el bolo inicial de 3000 UI (30 mg), utilizando una jeringuilla precargada graduada de enoxaparina sódica, expulse el volumen excesivo para retener sólo 3000 UI (30 mg) en la jeringa. La dosis de 3000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la vía intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea ocurrió más de 8 horas antes del inflado del balón: Para los pacientes tratados con ICP, se debe administrar un bolo intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) si la última administración subcutánea se administró más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para asegurar la precisión del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir el fármaco a 300 UI/mL (3 mg/mL). Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), se recomienda utilizar una jeringa precargada de enoxaparina sódica de 6.000 UI (60 mg) y una bolsa de infusión de 50 ml (es decir, utilizando una solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua de la siguiente manera:

Retirar 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringuilla y desechar el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa precargada de enoxaparina sódica de 6.000 UI (60 mg) en los 20 ml restantes de la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga el volumen necesario de solución diluida con una jeringuilla para su administración por vía intravenosa.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla siguiente.

Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de su uso.

Volumen que se inyectará por vía intravenosa después de completar la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg) / ml.

Peso corporal	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volumen para inyectar cuando se diluye a una concentración final de 300 UI (3 mg)/mL
	IU	[mg]	
[Kg]			[ml]
45	1350	13,5	4.5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5.5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6.5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7.5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8.5

90	2700	27	9
95	2850	28,5	9.5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10.5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11.5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12.5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13.5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14.5
150	4500	45	15

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

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales: Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK).

La monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protrombina expresado como el índice internacional normalizado (INR)] deben intensificarse para monitorizar el efecto de los AVK. Dado que existe un intervalo antes de que los AVK alcancen su efecto máximo, la terapia con enoxaparina sódica debe continuarse a dosis constante durante el tiempo que sea necesario para mantener el INR dentro del rango terapéutico deseado para la indicación en dos pruebas sucesivas. Para los pacientes que actualmente reciben un AVK, se debe suspender el AVK y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya caído por debajo del rango terapéutico.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales directos (ACOD): En el caso de los pacientes que actualmente reciben enoxaparina sódica, suspenda la enoxaparina sódica y comience el ACOD de 0 a 2 horas antes de la hora en que debería realizarse la siguiente administración programada de enoxaparina sódica según la etiqueta del ACOD. Para los pacientes que actualmente reciben un ACOD, la primera dosis de enoxaparina sódica debe administrarse en el momento en que se tome la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales.

A las dosis utilizadas para la profilaxis: Se mantendrá un intervalo libre de pinchazos de al menos 12 horas entre la última inyección de enoxaparina sódica en dosis profilácticas y la colocación de la aguja o el catéter.

Para técnicas continuas, debe observarse un retraso similar de al menos 12 horas antes de retirar el catéter.

Para los pacientes con depuración de creatinina [15-30] ml/min, considere duplicar el tiempo de colocación o extracción del catéter/punción hasta al menos 24 horas. El inicio preoperatorio de 2 horas de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

A las dosis utilizadas para el tratamiento: Debe mantenerse un intervalo libre de pinchazos de al menos 24 horas entre la última inyección de enoxaparina sódica en dosis curativas y la colocación de la aguja o el catéter. Para técnicas continuas, debe observarse un retraso similar de 24 horas antes de retirar el catéter. Para los pacientes con depuración de creatinina [15-30] ml/min, considere duplicar el tiempo de colocación o extracción de la punción/catéter hasta al menos 48 horas.

Los pacientes que reciben las dosis dos veces al día en dosis de: 75 UI/kg (0,75 mg/kg) o 100 UI/kg (1 mg/kg) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para permitir un retraso suficiente antes de la colocación del catéter, o remoción. Los niveles de anti-Xa todavía son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que se evitará el hematoma neuroaxial. Asimismo, considere no usar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de que se haya retirado el catéter. El retraso debe basarse en una evaluación riesgo-beneficio que considere tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

- Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se recomienda el uso concomitante:

Medicamentos que afectan a la hemostasia: Se recomienda que algunos agentes que afectan la hemostasia se suspendan antes de la terapia con enoxaparina sódica, a menos que esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con una cuidadosa monitorización clínica y de laboratorio cuando sea apropiado. Estos agentes incluyen medicamentos como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias y AINEs, incluido el ketorolaco, Otros trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa).

Uso concomitante con precaución: Los siguientes medicamentos pueden administrarse con precaución de forma concomitante con enoxaparina sódica: Otros medicamentos que afectan a la hemostasia tales como:

Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluido el ácido acetilsalicílico utilizado en dosis antiagregantes (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina y antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en el síndrome coronario agudo debido al riesgo de hemorragia. Dextrano 40, Glucocorticoides sistémicos.

Medicamentos que aumentan los niveles de potasio: Los medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio se pueden administrar al mismo tiempo que enoxaparina sódica bajo una cuidadosa monitorización clínica y de laboratorio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: En humanos, no hay evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No hay información disponible sobre el primer trimestre. Los estudios en animales no han mostrado ninguna evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han demostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo. La enoxaparina sódica debe usarse durante el embarazo solo si el médico ha establecido una clara necesidad. Las mujeres embarazadas que reciben enoxaparina sódica deben ser monitoreadas cuidadosamente para detectar evidencia de sangrado o anticoagulación excesiva y se les debe advertir del riesgo hemorrágico. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de un aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis con respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, aparte del observado en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas.

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

Lactancia: Se desconoce si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche materna humana. En ratas lactantes, el paso de enoxaparina o sus metabolitos en la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. La inyección de enoxaparina sódica se puede utilizar durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La Enoxaparina no produce ningún efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica después de la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea puede provocar complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso grandes dosis, es poco probable que se absorba enoxaparina sódica.

Tratamiento: Los efectos anticoagulantes pueden neutralizarse en gran medida mediante la inyección intravenosa 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, si se administró enoxaparina sódica en las 8 horas anteriores. Se puede administrar una infusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica si se administró enoxaparina sódica más de 8 horas antes de la administración de protamina, o si se ha determinado que se requiere una segunda dosis de protamina. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica, es posible que no se requiera la administración de protamina. Sin embargo, incluso con altas dosis de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es neutralizada completamente (máxima aproximadamente 60%).

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AB05.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Antagonistas de la vitamina K. Grupo de la heparina.

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se han dissociado las actividades antitrombótica y anticoagulante de la heparina estándar. La sustancia farmacológica es la sal de sodio. La Enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del éster benzil-heparina derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por un grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y una porción 2-N, 6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Cerca de 20% (en un rango entre 15% y 25%) de la estructura de la enoxaparina sódica contiene un derivado 1,6 anhidro sobre el extremo reductor de la cadena del polisacárido. En el sistema purificado *in vitro*, la enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) y baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg), con una relación de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas por la antitrombina III (ATIII), lo que da como resultado actividades antitrombóticas en humanos. Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado otras propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de la enoxaparina en sujetos y pacientes sanos, así como en modelos no clínicos. Estos incluyen la inhibición dependiente de ATIII de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endógeno (TFPI), así como una liberación reducida del factor von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico general de la enoxaparina sódica. Cuando se usa como tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente el TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial

Activado). Cuando se utiliza como tratamiento curativo, el TTPa se puede prolongar entre 1,5 y 2,2 veces el tiempo de control en la actividad del pico.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de enoxaparina sódica después de la inyección subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, es cercana al 100%. Se pueden utilizar diferentes dosis, formulaciones y regímenes de dosificación. El nivel medio máximo de actividad anti-Xa en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza aproximadamente 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 anti-Xa UI/mL tras la administración SC única de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y Dosis de 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg y 1,5 mg / kg), respectivamente. Un bolo intravenoso de 3000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por un SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas proporcionó un nivel de actividad anti-Xa máximo inicial de 1,16 UI/ml (n= 16) y una exposición promedio correspondiente a 88% de los niveles de estado estacionario. El estado estacionario se alcanza el segundo día de tratamiento. Después de la administración subcutánea repetida de 4000 UI (40 mg) una vez al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) de regímenes una vez al día en voluntarios sanos, el estado de equilibrio se alcanza el día 2 con una relación de exposición promedio aproximadamente un 15% mayor que después de una sola dosis. Después de la administración subcutánea repetida del régimen de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanza del día 3 al 4 con una exposición media aproximadamente un 65% más alta que después de una dosis única y una media de anti-inflamatorios máxima y mínima y con niveles de actividad Xa de aproximadamente 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente. El volumen de inyección y la concentración de la dosis en el rango de 100-200 mg/ml no afectan los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos. La farmacocinética de la enoxaparina sódica parece ser lineal en los rangos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Después de la administración subcutánea repetida no se produce acumulación. La actividad anti-IIa en plasma después de la administración subcutánea es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El nivel medio máximo de actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la inyección subcutánea 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 se acerca al volumen sanguíneo.

Biotransformación: La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización a especies de menor peso molecular con una potencia biológica muy reducida.

Eliminación: La enoxaparina sódica es un fármaco de aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático anti-Xa medio de 0,74 l/h después de una Infusión intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.

La eliminación parece monofásica con una vida media de aproximadamente 5 horas después de una sola dosis SC hasta aproximadamente 7 horas después de la administración repetida. El aclaramiento renal de los fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada y la excreción renal total de los fragmentos activos y no activos se corresponde con el 40% de la dosis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Cada jeringuilla es para un solo uso. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

En caso de autoadministración, el profesional de la salud le demostrará cómo debe aplicarse las inyecciones antes de ser dado de alta del hospital. Es fundamental que se sigan

estrictamente estas instrucciones y proporcionar todas las aclaraciones necesarias por el profesional de la salud. La adecuada inyección subcutánea (debajo de la piel) es fundamental para evitar el dolor y lastimaduras en el sitio de inyección.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de marzo de 2022.