

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VOXAPARIN® 60 (Enoxaparina sódica)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV, SC
<b>Fortaleza:</b>	60 mg/0.6 mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 jeringuillas precargadas de vidrio incoloro con 0,6 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LINDMED TRADE S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	VIRCHOW BIOTECH PRIVATE LIMITED, Dundigal-Gandimaisamma, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	061-22D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	6 de diciembre de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada jeringa precargada (0,6 mL) contiene:	
Enoxaparina sódica (eq. a 6000 anti-Xa I.U/0,6 mL)	60,0 mg
Agua para inyecciones c.s.p. 0,6 mL	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25°C. No congelar.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. Tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.

Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.

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)

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Este medicamento NO DEBE EMPLEARSE en las situaciones siguientes:

Hipersensibilidad (alergia) a la enoxaparina u otras heparinas de bajo peso molecular.

Trastornos graves de coagulación.

Antecedentes de trombocitopenia (en el pasado, caída marcada del conteo de plaquetas) con enoxaparina o con otra heparina.

Úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica con posibilidades de sangramiento.

Endocarditis infecciosa aguda (inflamación de la pared interna del corazón) excepto cuando afecta un reemplazo mecánico de válvula.

Este medicamento generalmente no se recomienda en las situaciones siguientes:

Trastorno grave de la función renal.

Derrame cerebral vascular hemorrágico.

Hipertensión arterial incontrolada.

En combinación con otros medicamentos (ver la sección: interacciones con otros medicamentos).

En caso de duda debe consultar con su médico o farmacéutico.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### General

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 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 específico proporcionadas por el laboratorio.

##### Antecedentes de 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. danaparóide de sodio o lepirudina).

#### Monitorización del recuento de plaquetas

En pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas por debajo de 80 g/L, el tratamiento anticoagulante solo se puede considerar caso por caso y se recomienda un control cuidadoso.

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º 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 de atención primaria.

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 sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

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 neuro 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 espinal 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.

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 cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

### Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, 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

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 trombotprofilaxis 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 trombotprofilaxis. Ciertos factores confusores, 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 trombotprofilaxis 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 postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como trombotprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

#### Pacientes de edad avanzada

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.

#### 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 (ver secciones Posología y Farmacocinética).

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).

#### 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.

#### 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 kg/m<sup>2</sup>) 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.

#### Sodio

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

#### 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)

#### **Efectos indeseables:**

##### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo.

La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150

UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis.

El perfil de seguridad de enoxaparina para el tratamiento extendido de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (\* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

#### 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\*

#### 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 eritomasas, 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 músculo esqueléticos 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\* (ver secciones Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina  $\geq 2$  g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento extendido de la TVP y el EP en paciente con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido	Muy frecuentes: <b>Hemorragia<sup>a</sup></b>	Frecuentes: <b>Hemorragia<sup>a</sup></b>	Muy frecuentes: <b>Hemorragia<sup>a</sup></b>	Frecuentes: <b>Hemorragia</b>	Frecuentes: <b>Hemorragia<sup>a</sup></b>	Frecuentes: <b>Hemorragia<sup>a</sup></b>  Poco

linfático	Raras: <b>Hemorragia retroperitoneal</b>		Poco frecuentes: <b>Hemorragia intracraneal</b> , <b>hemorragia retroperitoneal</b>		Raras: <b>Hemorragia retroperitoneal</b>	frecuentes: <b>Hemorragia intracraneal</b> , <b>hemorragia retroperitoneal</b>
-----------	---	--	--	--	---	---

<sup>a</sup>: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

<sup>b</sup>: frecuencia basada en un estudio retrospectivo de un registro que incluye 3.526 pacientes

**Posología y modo de administración:**

1 mg (0.01 mL) de Enoxaparina corresponde aproximadamente a 100 U.I. anti-Xa. Enoxaparina debe inyectarse por VÍA SUBCUTÁNEA profunda para tratamiento profiláctico o curativo y por vía intravenosa, durante la hemodiálisis. No inyectar por vía intramuscular.

**Técnica de inyección subcutánea:**

Las jeringuillas pre-llenadas están listas para usar. La burbuja de aire de la jeringuilla no debe expelerse antes de la inyección. La inyección subcutánea debe administrarse preferiblemente con el paciente acostado. Enoxaparina se administra en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre los lados derecho e izquierdo. La inyección en sí consiste en introducir la aguja perpendicularmente y no tangencialmente, en toda su longitud, dentro de un pliegue cutáneo realizado entre los dedos índice y pulgar de la persona que administre la inyección. El pliegue debe mantenerse durante toda la inyección.

**Profilaxis de trombosis venosa:**

Para el caso de cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no muestran riesgo tromboembólico mayor, la dosis recomendada es de 20 mg (0.2 mL) por inyección subcutánea única diaria. En el caso de cirugía con alto riesgo de tromboembolismo (cirugía de cadera y rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser 40 mg (0.4 mL) por inyección subcutánea única diaria. En cirugía general, la primera inyección debe administrarse aproximadamente 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes. Debe preverse una dosis profiláctica más elevada cuando el riesgo de tromboembolismo unido al tipo de cirugía y/o al historial del paciente esté incrementado.

El tratamiento con Enoxaparina generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días.

Un tratamiento más prolongado puede ser adecuado en ciertos casos y el tratamiento se debe mantener en tanto se mantenga el riesgo de tromboembolismo venoso o cuando el paciente este ambulatorio.

**Prevención de trombos extracorpóreos durante Hemodiálisis:**

La dosis recomendada es de 1 mg/kg. Enoxaparina debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión de 4 horas; en el evento se encuentran anillos de fibrina, por lo que debe administrarse una dosis posterior de 0.5 a 1 mg/kg.

**Tratamiento de trombosis venosa profunda establecida:**

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg subcutáneamente cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder un período de 10 días.

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg subcutáneamente cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe prescribirse por un período de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. Enoxaparina debe administrarse conjuntamente con aspirina (100 a 325 mg diarios por vía oral).

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en terapia preventiva. En terapia curativa se recomienda la medición de la actividad Anti-Xa.

Niños: Enoxaparina no se recomienda en niños.

Trastorno Renal: No es necesario ajuste de dosis a dosis profilácticas, mientras que a dosis curativas es necesario ajuste de dosis y monitoreo de la actividad Anti-Xa.

Pacientes por debajo de 40 kg y por encima de 100 kg de peso: Se requiere una estrecha vigilancia clínica con el objetivo de ajustar la dosis si fuera necesario. En todos los casos se debe seguir la prescripción estricta del médico.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Con el objetivo de evitar posibles interacciones con otros fármacos, se debe informar al médico acerca de cualquier otro tratamiento concomitante. Combinaciones no recomendadas (sustancias que incrementan el riesgo de hemorragias): ácido acetil salicílico (y derivados) a dosis analgésicas y antipiréticas. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (vía general), ticlopidina, dextrano 40 (uso parenteral).

Combinaciones que deben emplearse con precaución: Anticoagulantes orales, fármacos tromboembólicos, ácido acetil salicílico a dosis anticoagulantes de plaquetas (en el tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio si onda Q), glucocorticoides (vía general).

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

En caso de embarazo o lactancia siempre debe consultar con su Médico o Farmacéutico antes de empezar el tratamiento. Como medida de precaución, enoxaparina no debe emplearse durante el embarazo. Mientras que durante la lactancia no está contraindicada.

Lactancia: Durante la lactancia no está contraindicada.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Este medicamento es de uso hospitalario porque lo que se administra bajo vigilancia estrecha, no se debe conducir vehículos durante el tratamiento.

### **Sobredosis:**

Una sobredosis accidental después de la inyección subcutánea de dosis masivas de enoxaparina, puede provocar complicaciones hemorrágicas. Esto puede neutralizarse por inyección intravenosa lenta de protamina (1 mg de protamina puede emplearse para neutralizar el efecto anticoagulante de aproximadamente 1 mg de enoxaparina).

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: B01AB05

Grupo Farmacoterapéutico: Sangre y órganos formadores de sangre, Agentes antitrombóticos, Grupo de la heparina

Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular con una alta actividad anti-Xa (100 U.I./mg) y sin una baja actividad anti-IIa o antitrombina. (28 U.I./mg). A las dosis

requeridas para las diversas indicaciones, enoxaparina no aumenta el tiempo de sangramiento. A dosis preventivas, enoxaparina no provoca una notable modificación de APTT. Tampoco afecta la agregación de las plaquetas ni une el fibrinógeno a las plaquetas.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Características generales

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.

Absorción

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

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación.

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).

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.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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 (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

##### 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.

##### 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 (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

##### 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 ó 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/m<sup>2</sup>) 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.

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.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 6 de diciembre 2022