

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 0,4 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Planta C. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-179-B01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de diciembre de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada jeringa pre-llenada contiene:	
Enoxaparina sódica (equivalente a 4000 UI de actividad anti-factor Xa).	40,0 mg
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis de trombosis venosa profunda luego de cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera o rodilla o en pacientes médicos con alto riesgo de complicación tromboembólica.

Síndromes coronarios agudos: angina inestable, infarto de miocardio con o sin sobreelevación del segmento ST.

Tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar asociado.

### Contraindicaciones:

Absolutas: antecedentes de trombocitopenia bajo enoxaparina, u otra heparina, fraccionada o no. Manifestaciones o tendencias hemorrágicas asociadas a problemas severos de la hemostasis. Hipersensibilidad a la enoxaparina o cualquier componente del producto.  
Relativas: accidente cerebro vascular hemorrágico. Hipertensión arterial no controlada.

### Precauciones:

Las diferentes heparinas de bajo peso molecular tienen concentraciones expresadas en sistemas diferentes, unidades no idénticas o miligramos.

Hay que ser especialmente vigilante y respetar el modo de empleo específico de cada una de las heparinas.

Es importante no sobrepasar las dosis recomendadas. En caso contrario, se pueden observar accidentes hemorrágicos, particularmente en los sujetos de riesgo (sujetos añosos, insuficientes renales)

Todos los pacientes en tratamiento con enoxaparina deben ser monitorizados clínicamente para detectar signos de hemorragia que puede ocurrir a cualquier nivel. Algunos pacientes tienen mayor probabilidad de sufrir esta complicación tales como aquellos con trastornos de la coagulación, uso concomitante de otros fármacos que favorecen hemorragias, pacientes con endocarditis infecciosa, hipertensión no controlada, patología del tracto gastrointestinal, cirugía reciente.

El uso de enoxaparina, especialmente en aquellos pacientes que reciben otros tratamientos que afectan la coagulación sanguínea tales como agentes antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroides u otros anticoagulantes, puede incrementar el riesgo de hematoma epidural o raquídeo en caso de punción lumbar o anestesia epidural/raquídea.

En caso de utilizar dosis profilácticas de enoxaparina, debe considerarse un período mínimo de 12 hs para insertar o remover un catéter raquídeo. En caso de utilizar dosis terapéuticas, se aconsejan períodos mayores (por ejemplo 24 hs como mínimo).

Durante el tratamiento deberá monitorizarse el recuento de plaquetas para detectar la posibilidad de trombocitopenia inducida por enoxaparina. Se recomienda suspender el tratamiento e iniciar un tratamiento alternativo en caso de que la cifra de plaquetas descienda por debajo de 100.000/uL y/o de que se desarrolle trombosis.

Deberá controlarse la funcionalidad renal. En algunas situaciones particulares (obesidad, insuficiencia renal, embarazo) podrá ser necesario monitorizar los niveles de anti-Xa.

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

No administrar por vía intramuscular.

Hemorragias: Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

#### **Efectos indeseables:**

El principal efecto secundario es la hemorragia que puede ocurrir en cualquier sitio. Como se describió, puede ocurrir hematoma epidural/raquídeo post-punción o en asociación con la colocación de catéter a ese nivel.

Otro efecto adverso potencialmente severo es la trombocitopenia inducida por heparina con incremento del riesgo trombótico y que obliga a suspender el tratamiento. Su prevalencia está aún mal evaluada, y su prevención consiste esencialmente en realizar un interrogatorio y un conteo plaquetario sistemático, así como evitar continuar el tratamiento por períodos mayores a 10 días.

Efectos adversos de escasa frecuencia son: necrosis cutánea en el punto de inyección, manifestaciones alérgicas cutáneas o generales, fiebre, hiperpotasemia, náuseas, diarrea, elevación de las transaminasas.

El uso prolongado puede determinar osteoporosis.

#### **Posología y modo de administración:**

La inyección subcutánea de la enoxaparina debe ser realizada de preferencia con el paciente en decúbito dorsal, en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral, alternativamente del lado izquierdo y derecho. Para proceder a la inyección en primer término se debe realizar un pliegue en la pared abdominal utilizando los dedos índice y pulgar e insertar la aguja completamente en ese pliegue. Se recomienda no frotar la zona luego de la inyección.

Nota: 1 mg (0.01 mL) de enoxaparina corresponde a 100 U.I. anti Xa.

Tratamiento profiláctico:

La dosis habitual a ser aplicada en profilaxis en caso de cirugía o de prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes médicos es de 40 mg una vez al día (4.000 U.I. antiXa/0,4 mL una vez al día).

Estas recomendaciones se aplican en regla general a las intervenciones quirúrgicas efectuadas con anestesia general. Para las técnicas de anestesia raquídea y de anestesia peridural, la administración debe ser evaluada en razón del riesgo de hematoma intrarraquídeo.

Duración del tratamiento: la duración del tratamiento debe coincidir con la del riesgo tromboembólico; en todos los casos el tratamiento, acompañado de las técnicas habituales de prevención de trombosis con medidas no farmacológicas, debe ser mantenido por lo menos hasta la deambulación activa y completa del paciente. Si es necesario un tratamiento de larga duración, como es el caso de una cirugía de cadera, se puede continuar con anticoagulantes orales.

Control biológico: es imperativo el control del recuento plaquetario durante la duración de la heparinoterapia. En condiciones normales de utilización, la enoxaparina a las dosis profilácticas no modifica el KPTT y no es necesario medir el factor Xa.

Tratamiento curativo:

La dosis en tratamiento curativo es de 1 mg/kg cada 12 horas (100 U.I.antiXa/kg cada 12 horas).

En el tratamiento de la trombosis venosa profunda se recomienda iniciar la anticoagulación oral al 2o o 3er día de tratamiento con enoxaparina. En caso de utilizar warfarina, deberá continuarse durante por lo menos 24 horas luego de que el INR se encuentre en rango  $\geq 2$ . En caso de embarazo, se prefiere utilizar heparina o heparinas de bajo peso molecular en lugar de anticoagulantes orales. En esta situación, deberá discontinuarse la enoxaparina más de 24 horas previo a inducción de parto o cesárea y continuar la anticoagulación por lo menos más de 6 semanas post-parto (con una duración mínima del tratamiento de 3 meses).

En el angor inestable e infarto de miocardio: la duración recomendada del tratamiento será hasta la estabilización y durante un mínimo de 2 días en caso de angor inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, y de un mínimo de 8 días o hasta el alta hospitalaria en el caso de infarto de miocardio con elevación del segmento ST. En el caso de infarto de miocardio con elevación del segmento ST, en menores de 75 años, se utiliza adicionalmente una dosis carga inicial de enoxaparina de 30 mg por vía intravenosa, administrada concomitantemente con la primera inyección subcutánea.

La vigilancia del recuento plaquetario es imperativa durante toda la duración de la heparinoterapia. La medida de la actividad anti Xa puede ser efectuada a fin de apreciar la sensibilidad individual de los pacientes, en particular en caso de ineficacia clínica, hemorragias, insuficiencia renal, obesidad. La medición debe ser hecha al décimo día de tratamiento, entre la tercera y cuarta hora después de la inyección; los valores observados se sitúan generalmente entre 0.5 y 1 U.I. anti Xa/mL.

Pacientes añosos:

Se observa un incremento del riesgo de hemorragia y de reacciones en el sitio de inyección en pacientes añosos. Puede ser necesario modificar la dosis.

Insuficiencia renal:

En caso de clearance de creatinina mayor o igual a 30 mL/minuto no se requiere ajuste de dosis.

Si el clearance de creatinina es inferior a 30 mL/min, se recomienda disminuir la dosis de tratamiento curativo a la mitad.

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

El uso concomitante de otros agentes que provoquen tendencia hemorrágica (tales como anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la agregación plaquetaria, etc.) incrementará el riesgo de hemorragia asociada al uso de enoxaparina. No debe utilizarse en asociación con anticoagulantes orales (tales como

dabigatrán, rivaroxabán, apixabán), en el caso de warfarina, la superposición sólo será hasta lograr el rango adecuado de INR.

El uso de estrógenos y progestágenos puede disminuir el efecto de los anticoagulantes al incrementar el riesgo trombótico.

Debido al riesgo de hiperpotasemia con el uso de enoxaparina, deberá vigilarse la posibilidad de efecto aditivo al utilizar fármacos que también tienen tendencia a desarrollar hiperpotasemia (ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, etc.).

Incompatibilidades

Inyección subcutánea: No administrar con otros productos.

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

No existe evidencia de riesgo teratogénico o de riesgo hemorrágico fetal por el uso durante el embarazo. Enoxaparina no atraviesa la placenta.

Se desconoce si se secreta con la leche materna, no se recomienda el uso durante la lactancia.

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

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Sobredosis:**

La sobredosificación accidental después de la administración subcutánea de dosis masivas de heparina de bajo peso molecular podría ocasionar complicaciones hemorrágicas. Se ha utilizado protamina mediante inyección intravenosa lenta para neutralizar los efectos de enoxaparina aunque no es posible revertir totalmente los efectos anti-Xa. Si la dosis de enoxaparina fue administrada en un período menor a 8 horas, se utiliza en dosis iguales (1 mg de protamina para neutralizar 1 mg de enoxaparina). Si la dosis de enoxaparina fue administrada en un período mayor a 8 horas o si se requiere una dosis adicional de protamina, entonces se utilizan 0,5 mg de protamina por cada 1 mg de enoxaparina administrada.

Puede ser necesario fragmentar la dosis total calculada de protamina en varias inyecciones (2 a 4) repartidas en 24 horas.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: B01AB05 Grupo de la heparina

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 farmacodinámicas y farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Distribución, metabolismo y eliminación

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección por vía subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %. El volumen de inyección y la concentración de dosis en el rango de 100-200 mg/mL no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La actividad anti-Xa plasmática máxima se observa de 3 a 5 horas después de la inyección subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/mL, tras la administración subcutánea única de dosis de 20 mg (2.000 UI), 40 mg (4.000 UI) 1 mg/kg (100 UI/kg) y 1,5 mg/kg (150 UI), respectivamente.

Un bolo endovenoso de 30 mg seguido inmediatamente por la administración de 1 mg/kg SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 IU/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.

La farmacocinética de enoxaparina, parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intra-paciente e inter-paciente es baja. Tras administraciones

repetidas subcutáneas de 40 mg una vez al día y pautas posológicas de 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 elevado que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones subcutáneas repetidas con la pauta posológica de 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. Basándonos en la farmacocinética de la enoxaparina, esta diferencia del estado estacionario es la esperada y está dentro del rango terapéutico.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración subcutánea es aproximadamente 10 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 subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 1 mg/kg dos veces al día y 1,5 mg/kg una vez al día, respectivamente.

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 5 litros y está cercano al volumen de sangre.

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

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

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 4 horas tras una única dosis hasta aproximadamente 7 h, 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.

En voluntarios varones sanos, con dosis única de enoxaparina de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI), por vía subcutánea, la excreción urinaria basada en actividad anti-Xa es del 7,4 % y 9,3 %, respectivamente, de la dosis administrada. La eliminación de la enoxaparina y sus metabolitos sucede por las vías renal y biliar.

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

En caso de que el paciente vaya a administrarse él mismo la inyección (autoinyección), el profesional sanitario le mostrará cómo hacerlo. Es esencial que el paciente siga exactamente estas instrucciones. En caso de dudas el paciente debe preguntar al profesional sanitario para que se las aclare.

Es necesario realizar una inyección subcutánea (bajo la piel) de forma correcta con el fin de reducir el dolor y hematoma en el punto de inyección.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2023.