

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: CLEXANE®
(Enoxaparina sódica)

Forma farmacéutica: Solución para inyección SC, intravascular (hemodiálisis)

Fortaleza: 100 mg/mL

Presentación: Estuche por 2 jeringas de vidrio incoloro con 0,2; 0,4; 0,6; o 0,8 mL cada una.

Estuche por 2 jeringas de vidrio incoloro con 0,2; 0,4; 0,6; o 0,8 mL cada una,
con dispositivo de seguridad.

Titular del Registro Sanitario, país: Sanofi-Aventis, Francia.

Fabricante, país: Sanofi-Winthrop Industrie, Francia.

Rovi Contract Manufacturing SL, España.

Número de Registro Sanitario: M-05-101-B01

Fecha de Inscripción: 14 de junio de 2005

Composición:

Cada mL contiene:

Enoxaparina sódica	100,00 mg
(eq.a 10 000 UI)	

Plazo de validez: 24 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, en particular la que puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

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

Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetil- salicílico.

Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular; hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento

cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

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.

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 prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos 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 (ver: Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

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 trombo embolismo.

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 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 (ver: Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Generales

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Anestesia Espinal/Epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE (ver Interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver Farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos

retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0.75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga. Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (Ver Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de

enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Efectos indeseables:

Enoxaparina ha sido evaluada en más de 15.000 pacientes, los cuales recibieron el medicamento en estudios clínicos. De estos, 1.776 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen de Clexane® (Enoxaparina sódica) administrado durante estos estudios clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg/día SC para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía o en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/Kg SC cada 12 horas ó 1,5 mg/Kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q, la dosis fue 1 mg/Kg SC cada 12 horas y en los estudios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento con Clexane® (enoxaparina sódica) fue un bolo de 30 mg IV, seguido por 1 mg/Kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y reportadas en la experiencia post mercadeo están detalladas abajo.

Las frecuencias fueron definidas como se explica a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), o no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles) las reacciones adversas post comercialización son asignadas al grupo de las reacciones adversas no conocidas.

Hemorragias. En los estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹) Algunos de estos casos fueron fatales.

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas con tendencia al sangrado, procedimientos invasivos o uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis (Ver Advertencias y Precauciones, e Interacciones).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin PE	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o AM no Q	Tratamiento de pacientes con AM con elevación ST
Desórdenes	Muy común :	Común:	Muy común:	Común :	Común:

¹ En pacientes quirúrgicos las complicaciones hemorrágicas fueron consideradas complicaciones mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo o (2) si se acompañó de una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Hemorragias retroperitoneales o intracraneales fueron consideradas mayores todas las veces.

vasculares	Hemorragia* Raro: Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia*	Hemorragia* No Común : Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	Hemorragia* Raro: hemorragia retroperitoneal	Hemorragia* No Común: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal
------------	--	--------------------	--	--	---

***: Tales como hematomas, equimosis diferentes al del sitio de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.**

Trombocitopenia y Trombocitosis

sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes Médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin PE	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o AM no Q	Tratamiento de pacientes con AM con elevación ST
Desórdenes sanguíneos y linfáticos	Muy común : Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia*	Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia	Común: Trombocitosis* Trombocitopenia Muy raro: Trombocitopenia inmunoalergica

***: incremento plaquetario > 400 G/L**

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes

Estas reacciones están presentadas abajo, en cualquier indicación, por sistema de clasificación de órganos, agrupadas por frecuencia y en orden decreciente de seriedad.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Todas las indicaciones
Desórdenes inmunes	Común: Reacciones alérgicas Raro: Reacción anafiláctica/Reacción anafilactoide <u>Ver experiencia post mercadeo</u>

Desórdenes hepatobiliares	Muy común: Elevación de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Desórdenes de piel y tejido subcutáneo	Común: Urticaria, prurito, eritema, No común: dermatitis bulosa
Desórdenes generales y condiciones del sitio de la aplicación	Común: Hematoma del sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, otras reacciones del sitio de la inyección* No común: Irritación local, necrosis de piel en el sitio de la inyección
Investigaciones	Raro: Hiperpotasemia

* Tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masas, dolor, o reacción en el sitio de la inyección.

** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior normal

Experiencia post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización, son eventos derivados de reportes espontáneos y por lo tanto su frecuencia es no conocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)

Alteraciones del sistema inmune:

Reacción anafiláctica /anafilactoide incluyendo shock

Alteraciones del sistema nervioso central:

Cefalea

Alteraciones Vasculares:

Se han reportado casos de hematoma espinal, o hematoma neuroaxial por el uso concomitante de enoxaparina con anestesia espinal o epidural, o punciones espinales, que pueden resultar en varios grados de daño neurológico incluyendo parálisis de largo plazo o definitiva (ver Anestesia espinal/epidural).

Alteraciones Hematológicas y del sistema linfático:

Anemia Hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, y en algunos casos trombosis complicada con infartos de diferentes órganos y de extremidades (ver Sección 6: monitoreo de niveles plaquetarios).

Eosinofilia

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Vasculitis cutánea, necrosis de piel usualmente en el sitio de la inyección (este fenómeno suele ser precedido por púrpura o placas eritematosas, infiltrado y dolor). El tratamiento con Clexane® (enoxaparina sódica) debe ser discontinuado.

Nódulos en el sitio de la inyección: (Nódulos inflamatorios, los cuales no eran quistes con contenido de enoxaparina). Estos quistes se resolvieron pocos días después y no deben ser causa de discontinuación del tratamiento.

Alopecia.

Alteraciones hepatobiliares:

Lesión Hepática hepatocelular

Lesión hepática colestásica

Alteraciones Músculo-esqueléticas y de tejido conectivo

Osteoporosis posterior a terapias

Posología y método de administración:

Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de Clexane® (enoxaparina sódica) administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea /epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea (ver Advertencias y Precauciones).

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se

debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico para fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales:

Deterioro renal severo:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina < 30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Deterioro renal severo
mg/kg SC dos veces al día	mg/kg SC una vez al día
0,5 mg/kg SC una vez al día	mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes < 75 años	
Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes ancianos ≥ 75 años	

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	0,75 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial. Max. 100 mg para la primera dosis
---	---

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Deterioro renal severo
0 mg SC una vez al día	0 mg SC una vez al día
0 mg SC una vez al día	0 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no afectan la indicación de hemodiálisis.

Deterioro renal leve a moderado:

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal moderado (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada (ver Advertencias y Precauciones).

Deterioro hepático:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Anestesia espinal/epidural: para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Administración:

Inyección subcutánea: Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (ver Técnica de Inyección Subcutánea, al final de este prospecto/inserto).

Inyección IV en bolo: para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

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

No se debe administrar por ruta intramuscular.

Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica, descarte el volumen en exceso hasta retener solamente

30 mg (0,3 mL) en la jeringa. Ahora, la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón

Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 mg/Kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón (ver Dosificación y Administración: Tratamiento de IMEST agudo).

A fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ej., usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua) de la siguiente manera:

Retire 30 mL de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 mL restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa. Retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) × 0,1] o usando la tabla que se presenta abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:

Peso [kg]	Dosis requerida (0,3mg/kg)	Volumen a inyectar de la dilución final a una concentración de 3 mg/mL [mL]
5	3.5	5
10	5.0	10
15	6.5	15
20	8.0	20
25	9.5	25
30	11.0	30
35	12.5	35
40	14.0	40
45	15.5	45
50	17.0	50
55	18.5	55
60	20.0	60

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se recomienda la discontinuación de los agentes que afectan la hemostasia antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicamentos tales como: salicilatos sistémicos; ácido acetilsalicílico y AINEs como ketorolaco; dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel; glucocorticoides sistémicos; agentes trombolíticos y anticoagulantes; otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. Si la combinación con estos agentes está indicada, enoxaparina sódica se debe usar bajo cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio cuando sea apropiado

Uso en 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 (ver: Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Síntomas y severidad: La sobredosis accidental con enoxaparina sódica después de la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea puede inducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral aún si la dosis es alta, es improbable que enoxaparina sódica se absorba en el tracto gastrointestinal.

Antídoto y tratamiento: Los efectos anticoagulantes se pueden neutralizar sustancialmente con la inyección intravenosa lenta de protamina. La dosis de protamina depende la dosis de enoxaparina sódica inyectada: 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, si la enoxaparina sódica se administró en las 8 horas previas. Se puede administrar una infusión de 0,5 mg de protamina por cada mg de enoxaparina sódica si el medicamento se administró más de 8 horas antes de la administración de protamina o si se determina que se requiere una segunda dosis de protamina. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica. Puede no requerirse 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%) (Ver la información para prescribir de sales de protamina).

Propiedades farmacodinámicas:

Enoxaparina sódica es una Heparina de Bajo Peso Molecular con un peso molecular promedio de aproximadamente 4.500 daltons. La sustancia activa es la sal sódica. La distribución de peso molecular es la siguiente:

<2.000 daltons ≤ 20%

2.000 a 8.000 daltons ≥ 68%

>8.000 daltons ≤ 18%

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 enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro sobre el extremo reductor de la cadena del polisacárido. En el sistema

purificado in vitro, enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg), y una baja actividad anti IIA ó antitrombótica. Los parámetros farmacodinámicos estudiados en voluntarios sanos a una concentración de enoxaparina en el rango de 100 a 200 mg/mL fueron comparables.

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

Esta actividad anticoagulante está mediada por la antitrombina III (AT III) resultando en actividades antitrombótica en humanos. Más allá de la actividad anti-Xa/IIa, propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina han sido identificadas en sujetos sanos y pacientes así como también en modelos no clínicos. Éstas incluyen Inhibición de otros factores de la coagulación dependientes de la inhibición de la ATIII tales como el Factor VIIa, inducción de liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endógeno (TFPI), así como también la disminución de la liberación del Factor de Von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea.

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

En caso de auto-administración, el profesional de la salud le demostrará cómo debe aplicarse las inyecciones antes de ser dado de alta del hospital. Es fundamental que siga estrictamente estas instrucciones. Si tiene preguntas, asegúrese de que las aclaraciones le sean proporcionadas 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.

Con el fin de evitar pinchazos accidentales después de la inyección, las jeringas prellenadas están equipadas con un sistema de seguridad automático.

Dosis preventivas (Profilaxis): 20 mg y 40 mg

Retirar el tapón de protección de la aguja.

Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. Si esto ocurre, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos sobre la jeringa, con la aguja apuntando abajo.

La jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.

Dosis Terapéuticas (Tratamiento): 60 mg, 80 mg y 100 mg

Retirar el tapón de protección de la aguja.

Ajustar la dosis a inyectar (si es necesario):

La dosis de medicamento a inyectar deberá ajustarse dependiendo del peso del paciente; es así que cualquier exceso de medicamento deberá expulsarse antes de iniciar la inyección. Sostenga la jeringa con la punta hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa), y expulse el exceso de medicamento en un recipiente adecuado.

NOTA: Si el exceso de medicamento no es descartado antes de la inyección, el dispositivo de seguridad no será activado al finalizar la inyección.

Cuando no hay necesidad de ajustar la dosis, la jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.

Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. En este caso, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos en el cuerpo de la jeringa, con la aguja hacia abajo.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2015.