

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

- ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

10.000 UI/mL (100 mg/mL) solución inyectable:

Hepaxane 2.000 UI (20 mg)/0,2 mL solución inyectable en jeringa precargada
Hepaxane 4.000 UI (40 mg)/0,4 mL solución inyectable en jeringa precargada
Hepaxane 6.000 UI (60 mg)/0,6 mL solución inyectable en jeringa precargada
Hepaxane 8.000 UI (80 mg)/0,8 mL solución inyectable en jeringa precargada
Hepaxane 10.000 UI (100 mg)/1 mL solución inyectable en jeringa precargada

15.000 UI/mL (150 mg/mL) solución inyectable:

Hepaxane 12.000 UI (120 mg)/0,8 mL solución inyectable en jeringa precargada
Hepaxane 15.000 UI (150 mg)/1 mL solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10.000 UI/mL (100 mg/mL) solución inyectable

Jeringas precargadas:

2.000 UI (20 mg)/0,2 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 mL de agua para preparaciones inyectables.

4.000 UI (40 mg)/0,4 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 mL de agua para preparaciones inyectables.

6.000 UI (60 mg)/0,6 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 mL de agua para preparaciones inyectables.

8.000 UI (80 mg)/0,8 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 8.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 mL de agua para preparaciones inyectables.

10.000 UI (100 mg)/1 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 mL de agua para preparaciones inyectables.

15.000 UI/mL (150 mg/mL) solución inyectable

Jeringas precargadas:

12.000 UI (120 mg)/0,8 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 0,8 mL de agua para preparaciones inyectables.

15.000 UI (150 mg)/1 mL

Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1 mL de agua para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por despolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hepaxane está indicado en adultos para:

- la 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.
- la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
 - 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).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto

- El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.
En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.
En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.

- Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
- Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC.

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver “Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales”, al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante continuado debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de choque de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido

acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.

- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.
 - Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”.
 - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).

Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

• Insuficiencia renal grave:

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

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min):

| Indicación | Pauta de dosificación |
|---|---|
| Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa | 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día |
| Tratamiento de la TVP y EP | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día |
| Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día |
| Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día |
| Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes | 1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 |

| Indicación | Pauta de dosificación |
|--|---|
| por debajo de 75 años) | UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas |
| Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años) | No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas |

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- **Insuficiencia renal leve o moderada**

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

Forma de administración

No se debe administrar Hepaxane vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para el IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

- **Técnica de la inyección SC**

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

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

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral y posterolateral, alternando el lado izquierdo y derecho de ambas. La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Tenga en cuenta que para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en sección 6.6).

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

- **Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):**

Para el IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg) utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC se produjo en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

| Peso | Dosis requerida | | Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml |
|------|----------------------|------|--|
| | 30 UI/kg (0,3 mg/kg) | | |
| [Kg] | UI | [mg] | [ml] |
| 45 | 1.350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1.500 | 15 | 5 |
| 55 | 1.650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1.800 | 18 | 6 |
| 65 | 1.950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2.100 | 21 | 7 |
| 75 | 2.250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2.400 | 24 | 8 |
| 85 | 2.550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2.700 | 27 | 9 |
| 95 | 2.850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3.000 | 30 | 10 |

| Peso | Dosis requerida | | Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg/ml) |
|------|----------------------|------|--|
| | 30 UI/kg (0,3 mg/kg) | | |
| 105 | 3.150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3.300 | 33 | 11 |
| 115 | 3.450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3.600 | 36 | 12 |
| 125 | 3.750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3.900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

- **Inyección línea arterial**

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

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

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

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

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

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

- **Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales directos (ACOD)**

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

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

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una estrecha monitorización neurológica debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4).

- *A dosis utilizadas para profilaxis*

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

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

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

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

- *A dosis utilizadas para tratamiento*

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3).

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

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

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

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos momentos temporales, y estos retrasos no son una garantía de que se evite el hematoma neuroaxial.

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

4.3. Contraindicaciones

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4);
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia loco-regional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

• *General*

No se debe intercambiar (unidad por unidad) la enoxaparina sódica 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 clínicas. Esto produce diferencias farmacocinéticas y en la actividad biológica asociada (p.ej.: actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico para cada medicamento.

• *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 (ver sección 4.3). 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 (p.ej. danaparoides de sodio o lepirudina).

- *Monitorización del recuento de plaquetas*

En los pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas inferior a 80 g/l, el tratamiento anticoagulante debe considerarse caso por caso y se recomienda un seguimiento cuidadoso.

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombocitopenia 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 informados 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,
- neurocirugía o cirugía oftalmológica,
- uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

- *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, estos parámetros 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 (ver sección 4.3).

Se han notificado algunos casos de hematomas neuroaxiales en pacientes tratados con enoxaparina sódica sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos acontecimientos son raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo 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 (ver sección 5.2). 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 de 15-30 ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2).

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 cuidadosamente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial o motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), o 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 ha notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y, en esos casos, 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 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 considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

- *Válvulas cardiacas protésicas mecánicas*

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

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

de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas 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 (ver sección 4.2 y sección 5.2).

- *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 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.2). 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 (ver sección 5.2).

- *Pacientes con bajo peso corporal*

En mujeres de bajo peso corporal (< 45 kg) y 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 (ver sección 5.2).

- *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/m²) 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 (ver sección 4.8), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y también en aquellos que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- *Trazabilidad*

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

- *Contenido en sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

- *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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica se debe usar con una monitorización clínica y de laboratorio cuidadosa cuando corresponda.

Estos fármacos incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (p.ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2).

Uso concomitante con precaución:

Los siguientes medicamentos se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica:

- *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como:*

- Inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado,
- Dextrano 40
- Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:*

Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

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

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para detectar cualquier evidencia de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, sin contar los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección 4.4).

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4).

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en estudios clínicos. Estos incluyeron 1.776 para la profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la 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 estudios clínicos varió 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 en 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 los estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado 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 (ver sección 4.4).

Tabla resumen de reacciones adversas

A continuación, se detallan otras reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, así como las notificadas durante la experiencia post-comercialización (* indica reacciones durante la experiencia post-comercialización).

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 clasificados por órganos del sistema..

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos. la trombosis se complicó con infarto de órgano o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4).

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 produjeron diversos grados de daño neurológico a largo plazo o parálisis permanente (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, con aumento > 3 veces por encima 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*
- Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el lugar de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas)
- Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no son un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos
- 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 lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, otras reacciones en el lugar de inyección (edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción).
- Poco frecuentes: irritación local, necrosis cutánea en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

- Raras: hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Estas 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 ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron 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 4.4 y 4.5).

| Sistema de clasificación de órganos | Profilaxis en pacientes quirúrgicos | Profilaxis en pacientes no quirúrgicos | Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP | Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q | Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo |
|--|--|---|---|---|--|---|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | <i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia ^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal | <i>Frecuentes:</i> Hemorragia ^a | <i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia ^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal | <i>Frecuentes^b:</i> Hemorragia | <i>Frecuentes:</i> Hemorragia ^a <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal | <i>Frecuentes:</i> Hemorragia ^a <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal |

^a: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de inyección, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

^b: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 pacientes (ver sección 5.1).

Trombocitopenia y trombocitosis

| Sistema de clasificación de órganos | Profilaxis en pacientes quirúrgicos | Profilaxis en pacientes no quirúrgicos | Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP | Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q | Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo |
|--|---|--|---|---|---|--|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | <i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis* <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia | <i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia | <i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis* <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia | <i>Frecuencia no conocida:</i> Trombocitopenia | <i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia | <i>Frecuentes:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica |

*: incremento de plaquetas > 400 g/L.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, heparinas, Código ATC: B01AB05

Efectos farmacodinámicos

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

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

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no-clínicos. Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica. Cuando se utiliza como tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa como tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía

- Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica
En un estudio clínico doble-ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC durante la hospitalización, fueron aleatorizados para recibir una pauta posológica después del alta hospitalaria, bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) SC una vez al día, bien de placebo (n=89), durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica, comparada con placebo, y no se notificó ninguna EP. No aconteció ningún sangrado mayor.

Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

| | Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día n (%) | Placebo SC una vez al día n (%) |
|--|--|--|
| Todos los pacientes tratados con profilaxis | 90 (100) | 89 (100) |
| TEV total | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • TVP total (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • TVP proximal (%) | 5 (5,6) [#] | 7 (8,8) |
| *p valor frente a placebo = 0,008 | | |
| [#] p valor frente a placebo = 0,537 | | |

En un segundo ensayo clínico doble-ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC durante la hospitalización, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta hospitalaria, bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) SC una vez al día, bien de placebo (n=131), durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica, en comparación con placebo, para TEV total [enoxaparina sódica 21 (16%) frente a placebo 45 (34,4%); p=0,001] y para TVP proximal [enoxaparina sódica 8 (6,1%) frente a placebo 28 (21,4%); p≤0,001]. No se encontraron diferencias en cuanto a sangrados severos entre el grupo de enoxaparina sódica y el grupo placebo.

- **Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica**

Un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y otra de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante entre 6 y 10 días, y posteriormente fueron asignados aleatoriamente para recibir, bien enoxaparina sódica, bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25 y 31, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron observados durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparada con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble-ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8 % (n=8) en el grupo de enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones, ni durante el período doble-ciego ni durante el seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico, doble-ciego, de grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) SC, una vez al día, con placebo, en la profilaxis de TVP en pacientes no quirúrgicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV), insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada o infección aguda o reuma agudo si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, o insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica).

Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, de los cuales 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró una dosis de 4.000 UI (40 mg) SC, una vez al día, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV en comparación con placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

| | Enoxaparina sódica | Enoxaparina sódica | Placebo |
|--|---------------------------|---------------------------|----------------|
|--|---------------------------|---------------------------|----------------|

| | 2.000 UI (20 mg) SC, una vez al día n (%) | 4.000 UI (40 mg) SC, una vez al día n (%) | n (%) |
|---|--|--|--------------|
| Todos los pacientes no quirúrgicos tratados durante una enfermedad aguda | 287 (100) | 291 (100) | 288 (100) |
| TEV total (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • TVP total (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • TVP proximal (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |

TEV= tromboembolismo venoso, incluyendo TVP, EP, y muerte considerada como de causa tromboembólica
*p valor frente a placebo = 0,0002

Aproximadamente a los 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo placebo. La incidencia de sangrado severo y total fue, respectivamente, de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg); y 12,6% y 1,7% en el grupo de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores, con o sin EP, en tratamiento hospitalario para recibir (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC, una vez al día, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, cada 12 horas, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI), seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizó un total de 900 pacientes en el ensayo clínico, los cuales fueron tratados en su totalidad. Todos los pacientes recibieron también warfarina sódica (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas desde el inicio del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días, continuando hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina sódica. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina en cuanto a la reducción del riesgo de tromboembolismo venoso recurrente (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

| | Enoxaparina sódica 150 UI (1,5 mg/kg) SC una vez al día n (%) | Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) SC dos veces al día n (%) | Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%) |
|---|--|--|--|
| Todos los pacientes tratados por TEV, con o sin EP | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| TEV total (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Sólo TVP (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • TVP proximal (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • EP (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |

TEV= tromboembolismo venoso (TVP y/o EP)
*Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron:
- enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)
- enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).

El sangrado severo fue, respectivamente, 1,7% en el grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo de heparina.

Tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo

En ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, las tasas notificadas de TEV recurrente en pacientes tratados con enoxaparina administrada una o dos veces al día durante 3 a 6 meses parecen comparables a las de la warfarina.

La efectividad en el entorno de la vida real se evaluó en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomático y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras enfermedades trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y un tratamiento extendido hasta 6 meses (una vez al día solo), 1.854 pacientes recibieron el régimen inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y tratamiento extendido hasta 6 meses (dos veces al día solo), y 687 pacientes recibieron 1,0 mg/kg dos veces al día como tratamiento inicial seguido de 1,5 mg/kg una vez al día (dos veces al día - una vez al día) como tratamiento extendido hasta 6 meses. La duración media y mediana del tratamiento hasta el cambio de régimen fue de 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver tabla), con la enoxaparina cumpliendo el criterio preestablecido de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC del 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto a los riesgos relativos de sangrado mayor (mortal o no mortal) y muerte por cualquier causa (ver tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

| Resultado | Enoxaparina n=3.526 | Otras HBPM n=925 | HR ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%] |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|---|
| Recurrencia TEV | 70 (2,0%) | 23 (2,5%) | 0,817, [0,499-1,336] |
| Sangrado mayor | 111 (3,1%) | 18 (1,9%) | 1,522, [0,899-2,577] |
| Sangrado no mayor | 87 (2,5%) | 24 (2,6%) | 0,881, [0,550-1,410] |
| Muerte por todas las causas | 666 (18,9%) | 157 (17,0%) | 0,974, [0,813-1,165] |

A continuación se muestra una descripción de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre los que completaron los 6 meses:

Tabla. Resultados a los 6 meses en pacientes que completaron el tratamiento de 6 meses, según diferentes regímenes

| Resultados N (%) (95% IC) | Enoxaparina todos los regímenes N=1.432 | Enoxaparina todos los regímenes | | | | | HBPMs autorizadas en la UE N=428 |
|---------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|---|
| | | Enoxaparina OD (una vez al día) N=444 | Enoxaparina a BID (dos veces al día) N=529 | Enoxaparina a BID a OD N=406 | Enoxaparina a OD a BID N=14 | Enoxaparina a Más de un intercambio N=39 | |
| Recurrencia de TEV | 70 (4,9%) (3,8%-6,0%) | 33 (7,4%) (5,0%-9,9%) | 22 (4,2%) (2,5%-5,9%) | 10 (2,5%) (0,9%-4,0%) | 1 (7,1%) (0%-22,6%) | 4 (10,3%) (0,3%-20,2%) | 23 (5,4%) (3,2%-7,5%) |
| Sangrado mayor (mortal y no) | 111 (7,8%) (6,4%-9,1%) | 31 (7,0%) (4,6%-9,4%) | 52 (9,8%) (7,3%-12,4%) | 21 (5,2%) (3,0%-7,3%) | 1 (7,1%) (0%-22,6%) | 6 (15,4%) (3,5%-27,2%) | 18 (4,2%) (2,3%-6,1%) |

mortal)

| | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Sangrado no mayor clínicamente significativo | 87 (6,1%) (4,8%-7,3%) | 26 (5,9%) (3,7%-8,0%) | 33 (6,2%) (4,2%-8,3%) | 23 (5,7%) (3,4%-7,9%) | 1 (7,1%) (0%-22,6%) | 4 (10,3%) (0,3%-20,2%) | 24 (5,6%) (3,4%-7,8%) |
| Muerte por todas las causas | 666 (46,5%) (43,9%-49,1%) | 175 (39,4%) (34,9%-44,0%) | 323 (61,1%) (56,9%-65,2%) | 146 (36,0%) (31,3%-40,6%) | 6 (42,9%) (13,2%-72,5%) | 16 (41,0%) (24,9%-57,2%) | 157 (36,7%) (32,1%-41,3%) |
| EP mortal o relacionada con hemorragia mortal | 48 (3,4%) (2,4%-4,3%) | 7 (1,6%) (0,4%-2,7%) | 35 (6,6%) (4,5%-8,7%) | 5 (1,2%) (0,2%-2,3%) | 0 (0%) - | 1 (2,6%) (0%-7,8%) | 11 (2,6%) (1,1%-4,1%) |

* Todos los datos con un IC del 95%

Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

En un amplio ensayo clínico multicéntrico, se reclutaron 3.171 pacientes en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, los cuales fueron aleatorizados para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6% (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias severas, aunque fue más frecuente la hemorragia en el punto de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un amplio ensayo clínico multicéntrico, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados para recibir, bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC, bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante 48 horas. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. El régimen posológico de enoxaparina sódica fue ajustado en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo soporte antitrombótico asociado a la medicación de estudio, de forma ciega. Por consiguiente, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir: sin recibir una dosis adicional, si la última administración SC fue recibida dentro de las 8 horas anteriores al inflado de globo; o administrando un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue recibida más allá de las 8 horas anteriores al inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, muerte por cualquier causa o re-infarto de miocardio en los primeros 30 días tras la aleatorización (9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada), con una reducción del riesgo relativo del 17% ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en numerosas variables de eficacia, se observaron en 48 horas, momento en el que hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el re-infarto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada ($p < 0,001$).

Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo edad, género, localización del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, tipo de fibrinolítico administrado, y tiempo de tratamiento con la medicación del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en los pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% del riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).

La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, re-infarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%), en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente superior ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (2,1%), en comparación con el grupo de heparina (1,4%). Hubo una incidencia superior de sangrado gastrointestinal en el grupo de enoxaparina sódica (0,5%), en comparación con el grupo de heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente a 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre la variable principal que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos publicados en la literatura científica, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo en la prevención de la trombosis de la vena porta. Se debería tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debería tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B, ni C).

Hepaxane es un medicamento biosimilar. La información detallada se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es>).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados fundamentalmente a partir de la evolución temporal 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 efectuó mediante métodos amidolíticos validados.

Absorción

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

Se pueden utilizar diferentes dosis, 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 aproximadamente 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 una exposición media correspondiente al 88% de los niveles en estado estacionario. Se consiguió el estado estacionario 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, el estado estacionario se alcanzó a los 2 días con una tasa de exposición media alrededor de un 15% superior a la alcanzada tras una dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el estado estacionario se alcanza del día 3 al 4, con una exposición media alrededor del 65% superior a la de una única dosis y con niveles medios de pico y valle de actividad anti-Xa de alrededor 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 rangos de dosis recomendados. La variabilidad intra e inter individual es baja. Tras administraciones SC repetidas no se produce acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo promedio 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 principalmente en el hígado mediante desulfatación y/o despolimerización, formándose metabolitos de peso molecular más bajo, de mucha menor potencia biológica.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un fármaco de aclaramiento bajo, con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa 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 eliminación desde aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC, hasta aproximadamente 7 horas tras dosis repetidas.

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 supone 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 4.2 y 4.4).

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 estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento plasmático anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución del aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado estacionario, la exposición a anti-Xa representada por el 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), el AUC en estado estacionario está significativamente aumentado un 65% de media tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg), una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

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

Peso

Tras administraciones SC repetidas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), una vez al día, el AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado estacionario en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²), comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no aumentó. 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 (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los estudios realizados en ratas y conejos gestantes a los que se administraron dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina sódica no produjo ningún efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Inyección SC

No mezclar con otros productos.

Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCEST)

Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución salina normal (0,9%) o una solución acuosa de glucosa al 5% (ver sección 4.2).

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Este medicamento es solo para un único uso. Desechar cualquier resto de producto no utilizado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución inyectable se encuentra en una jeringa precargada de vidrio tipo I con 0,5 ml o 1 ml, una aguja estanca, la cual, a su vez, se encuentra protegida por un capuchón (caucho de poliisopreno sintético), un tapón de émbolo elastomérico (goma de clorobutilo) y varilla de émbolo. La solución para inyección se encuentra disponible en dos presentaciones diferentes:

1. Jeringa equipada con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

Hepaxane 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:

Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas, envases múltiples que contienen 12 (2 estuches de 6), 20 (2 estuches de 10), 24 (4 estuches de 6), 30 (3 estuches de 10), 50 (5 estuches de 10) y 90 (9 estuches de 10) jeringas precargadas

Hepaxane 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:

Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas, envases múltiples que contienen 12 (2 estuches de 6), 20 (2 estuches de 10), 24 (4 estuches de 6), 30 (3 estuches de 10), 50 (5 estuches de 10) y 90 (9 estuches de 10) jeringas precargadas

Hepaxane 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:

Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 12 (2 estuches de 6), 20 (2 estuches de 10), 24 (4 estuches de 6), 30 (3 estuches de 10), 50 (5 estuches de 10) y 90 (9 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:

Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 12 (2 estuches de 6), 20 (2 estuches de 10), 24 (4 estuches de 6), 30 (3 estuches de 10), 50 (5 estuches de 10) y 90 (9 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 10.000 UI (100 mg)/1 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 12 (2 estuches de 6), 20 (2 estuches de 10), 24 (4 estuches de 6), 30 (3 estuches de 10), 50 (5 estuches de 10) y 90 (9 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) y 50 (5 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 15.000 UI (150 mg)/1 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2, 6 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) y 50 (5 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

2. Jeringa no equipada con un sistema que proteja la aguja después de la inyección.

Hepaxane 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2 y 10 jeringas precargadas.

Hepaxane 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2 y 10 jeringas precargadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas.

Hepaxane 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 10.000 UI (100 mg)/1 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 2 y 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Hepaxane 15.000 UI (150 mg)/1 ml de solución inyectable en jeringas precargadas:
Estuches conteniendo 10 jeringas precargadas graduadas, envases múltiples que contienen 30 (3 estuches de 10) jeringas precargadas graduadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada se encuentra preparada para su uso inmediato (ver sección 4.2.).
Para inyección intravenosa, el producto se puede diluir con solución salina normal (0,9%) o glucosa en agua al 5%.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. No se debe utilizar si se aprecia cualquier cambio en la apariencia de la solución.

Las jeringas precargadas de Hepaxane son para un solo uso; desechar cualquier resto de medicamento no utilizado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Como administrarse la inyección de Hepaxane

En el caso de que se vaya a administrar usted mismo Hepaxane, su médico/a o enfermero/a le mostrará cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no ha sido formado para ello. En caso de duda, pregunte a su médico/a o enfermero/a inmediatamente.

Antes de inyectarse usted mismo Hepaxane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. No lo use si esa fecha ha pasado.
- Compruebe que la jeringa no se encuentra dañada y que la solución es transparente. Si no es así, use otra jeringa.
- No use este medicamento si aprecia cualquier cambio en el aspecto de la solución.
- Asegúrese que sabe cuánto se tiene que inyectar.
- Revise su abdomen para ver si la última inyección le causó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le duele todavía; de ser así, informe a su médico/a o enfermero/a.
- Decida dónde se va a inyectar el medicamento. Cada vez que se inyecte, cambie el lugar de inyección desde el lado derecho al lado izquierdo de su estómago. Hepaxane se debe inyectar justo debajo de la piel del estómago, pero no demasiado cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de los anteriores).

La jeringa precargada está diseñada para un uso único, solo una vez y se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

- Con un sistema que proteja la aguja después de la inyección
- Sin un sistema que proteja la aguja después de la inyección

Instrucciones para inyectarse Hepaxane usted mismo

Usted debe estar acostado y administrarse Hepaxane mediante inyección SC profunda. La administración debe alternarse entre la pared anterolateral izquierda y derecha y la pared abdominal posterolateral izquierda y derecha. Se debe introducir toda la longitud de la aguja en un pliegue de la piel que se sujeta entre el pulgar y el índice; el pliegue de la piel debe mantenerse sujeto durante toda la inyección. Para minimizar los hematomas, no frote el sitio de la inyección una vez se haya inyectado.

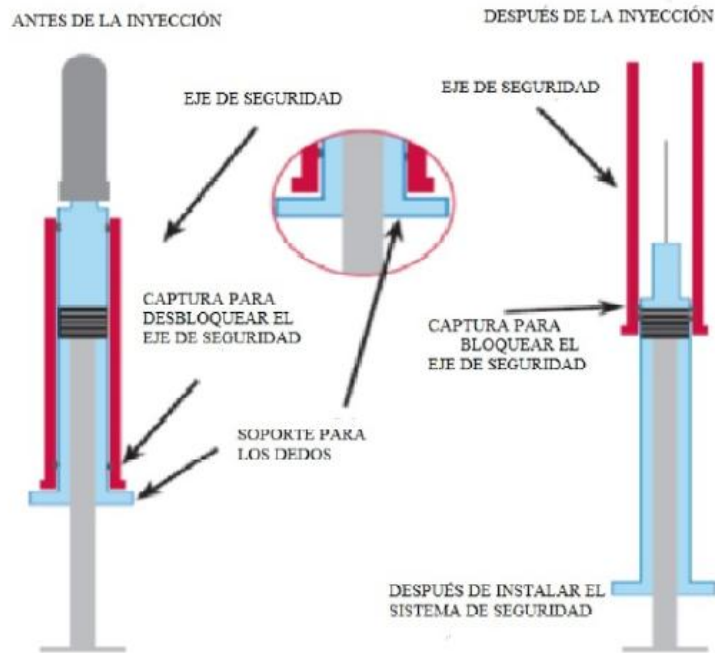
Las jeringas precargadas y las jeringas precargadas graduadas de Hepaxane son para un uso único, solo una vez y pueden disponer o no de un sistema que protege la aguja después de la inyección.

En el caso de que la jeringa tenga sistema de seguridad, este está preparado para desbloquear y bloquear la aguja.

Saque la jeringa precargada del envase siguiendo la flecha como se indica. No saque la jeringa tirando del émbolo, ya que podría dañarla.

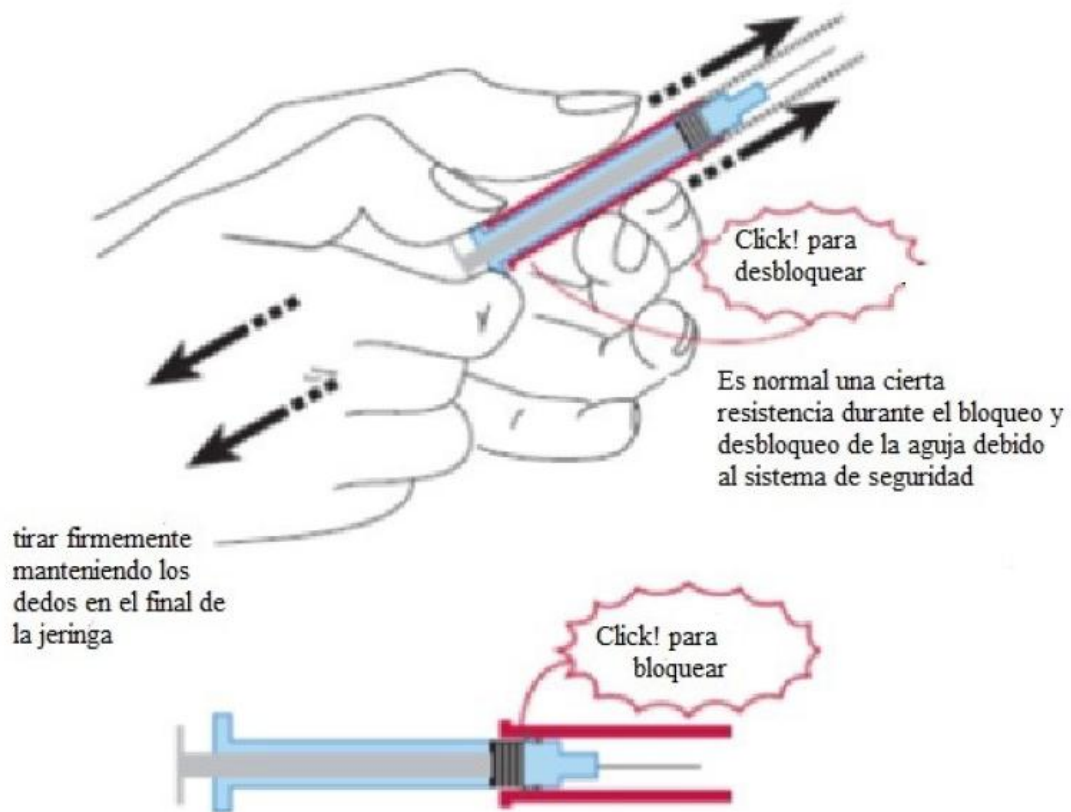
INSTRUCCIONES DE USO: SISTEMA DE SEGURIDAD

El envase contiene una jeringa precargada de Hepaxane con un sistema de seguridad que protege la aguja después de la inyección.



Instalar el sistema de seguridad de la jeringa de Hepaxane después de la inyección.

Sujete firmemente el tubo de la jeringa con una mano. Con la otra mano, tire del sistema de seguridad hacia la aguja, hasta que oiga un sonido de bloqueo (click). Ahora la aguja se encuentra totalmente protegida.



La aguja utilizada ahora está totalmente protegida. La jeringa ha de desecharse de acuerdo con el procedimiento establecido para este tipo de medicamentos

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chemi S.p.A
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo, Milán
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEPAXANE 2000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83293
HEPAXANE 4000 UI (20 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83292
HEPAXANE 6000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83291
HEPAXANE 8000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83294
HEPAXANE 10000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83288
HEPAXANE 12000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83290
HEPAXANE 15000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada nº registro 83289

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/septiembre/2018

Fecha de la última renovación: 19/12/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023.

La información actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando el código QR incluido en el prospecto y cartonaje con su móvil (smartphone). También puede acceder a la misma información en las siguientes direcciones de internet

- Hepaxane 2.000 UI (20 mg)/0,2 mL: <https://cima.aemps.es/info/83293>
- Hepaxane 4.000 UI (40 mg)/0,4 mL: <https://cima.aemps.es/info/83292>
- Hepaxane 6.000 UI (60 mg)/0,6mL <https://cima.aemps.es/info/83291>
- Hepaxane 8.000 UI (80 mg)/0,8mL: <https://cima.aemps.es/info/83294>
- Hepaxane 10.000 UI (100 mg)/1 mL: <https://cima.aemps.es/info/83288>
- Hepaxane 12.000 UI (120 mg)/0,8 mL: <https://cima.aemps.es/info/83290>
- Hepaxane 15.000 UI (150 mg)/1 mL: <https://cima.aemps.es/info/83289>