



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

MONOGRAFÍA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CLEXANE® Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene Enoxaparina Sódica con una actividad anti-Xa de	2.000 UI	4.000 UI	6.000 UI	8.000 UI	10.000 UI
Equivalente a	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Agua para inyección hasta	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

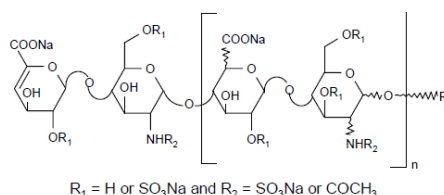
La concentración estándar de Clexane® es de 100mg/mL.

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

Nombre químico

Clexane es una sal de sodio de una heparina de bajo peso molecular, obtenida por despolimerización alcalina del éster benzílico de heparina sódica de la mucosa intestinal porcina. La enoxaparina sódica es una macromolécula compleja de origen animal con una estructura que no está completamente aclarada, por lo que no se asigna ningún nombre IUPAC en la monografía de la Ph. Eur.

Estructura



R	X = 15 to 25 %		n = 0 to 20
	100 - X	H	n = 1 to 21

X= Porcentaje de cadena de polisacárido conteniendo 1.6 derivado de anhídrido en el extremo reductor.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1. Indicaciones terapéuticas

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones grave o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo por tromboembolismo venoso.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

- Prevención de formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Síndrome coronario agudo:
- Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
- Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

3.2 Posología y forma de administración

3.2.1 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 trombopprofilaxis 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 de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día por inyección 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 TVV y EP:**

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien como 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).

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 tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un tiempo 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 "Posología y forma de administración")

- **Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis:**



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

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

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para un acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, se debe introducir enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga que 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 carga 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 "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

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 "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

- *Insuficiencia hepática*

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas") y se debe tener precaución en estos pacientes (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

- *Insuficiencia renal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas")*

- *Insuficiencia renal grave*



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

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 posológica 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 de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 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 y moderada:*

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

3.2.2. Forma de Administración:

No se debe administrar Clexane® (enoxaparina sódica) por vía intramuscular.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para 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 prellenada está lista para usar de inmediato

• **Técnica para 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 prellenadas.

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 o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Las jeringas prellenadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección (ver instrucciones en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones").

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.



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

- **Técnica IV bolo (sólo para indicación en IAMCEST agudo):**

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

- **Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)**

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden solamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Ahora, la dosis de 3.000 UI (30 mg) puede inyectarse directamente en la línea IV.

- **Bolo adicional para ICP cuando la última inyección SC se aplicó en el período anterior a las de 8 horas previas al inflado del globo**

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

Se recomienda diluir el medicamento hasta 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), usando una jeringa prellenada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión 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 prellenada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los 20 mL restantes en la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de la solución diluida para la administración en la línea IV..

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

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (0,3 mg/ml):

Peso [kg]	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando está diluida a una concentración final de 300 UI/kg (3 mg/MI) [mL]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15,0	5,0
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18,0	6,0
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21,0	7,0
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24,0	8,0
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27,0	9,0
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30,0	10,0
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- **Inyección 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)].

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 un anticoagulante oral directo (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 monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

- *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 "Contraindicaciones").

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 a 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 puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

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 para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

3.3. CONTRAINDICACIONES



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a enoxaparina sódica, a heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes; , Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).
- . 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 locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

• Generales

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HNPMS, Estos medicamentos difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti IIa específicas, unidades, dosis y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada proporcionadas por el laboratorio.

• Antecedentes de Trombocitopenia inducida por heparina TIH (>100días)

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (TIH) dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver Contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (> 100 días) sin I anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en estos casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparas (por ej. danaparoides de sodio o lepirudina).

• Monitoreo del recuento de plaquetas

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos t En caso que la trombocitopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el 5º y el 21º día posterior al comienzo 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 tanto, se recomienda efectuar el recuento antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe interrumpirse inmediatamente e instaurar al paciente a otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

• Hemorragia

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar su origen e instaurar el tratamiento apropiado.

Al igual que otros anticoagulantes, Enoxaparina sódica, debe usarse con precaución en condiciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neurológica u oftálmica,
- uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

• Pruebas analíticas

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están linealmente relacionados con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- **Anestesia Espinal/Epidural o punción lumbar**

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver “Contraindicaciones”).

Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menos. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroides (AINEs), con punciones epidurales o espinales repetidas o traumáticas o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformación espinal.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado con el uso concomitantes de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar se debe considerar el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver “Posología y forma de administración”).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico como dolor lumbar, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o de la vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal, incluso si el tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas..

- **Necrosis cutánea / vasculitis cutánea**

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

- **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea**

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de 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 los sitios de punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, el manguito debe ser retirado 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada no se debe administrar antes que hayan transcurrido 6 a 8 horas después del retiro del manguito. Se debe observar el sitio del procedimiento por si surgen signos de hemorragia o 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 cardíacas mecánicas:**

- No se ha estudiado suficientemente el uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han reportado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica para tromboprofilaxis. Ciertos factores de confusión, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. **Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas**

- El uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado suficientemente. En un ensayo clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina (100 UI (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 el desenlace fatal tanto



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

para la madre como para el feto. Durante la post-comercialización se han notificado casos aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina sódica para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes de edad avanzada, No se ha observado un incremento en la tendencia a la hemorragia con las dosis usadas en profilaxis. Los pacientes de edad avanzada (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) pueden aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años de IAMCEST (ver "posología y forma de administración" y "Propiedades Farmacocinéticas").

- **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia.

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 "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

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 "Posología y forma de administración").

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 "Propiedades farmacocinéticas").

- **Pacientes con bajo peso corporal**

En mujeres de bajo peso corporal (< 45kg) y hombres de bajo peso corporal (< 57kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según peso), lo cual podría aumentar el riesgo de hemorragia. Por tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

- **Pacientes obesos**

Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) y no existe un consenso para un 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 "Reacciones Adversas"), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

- **Trazabilidad**

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

3.5 INTERACCION COM OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Uso concomitante no recomendado:

- *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")*



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y pruebas de laboratorio, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco,
- Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver "Posología y forma de administración").

Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- *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 pruebas de laboratorio

(ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas").

3.6. 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 "Datos preclínicos sobre Seguridad"). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

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

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias 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, además de los observados en mujeres embarazadas con prótesis de válvulas cardíacas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en ratas, 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 Clexane (Enoxaparina sódica) durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver "Datos preclínicos sobre Seguridad").

3.7 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.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha valorado Enoxaparina en más de 15.000 pacientes, que recibieron enoxaparina sódica en estudios clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento de IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos estudios clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg/día) SC una vez al día para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a 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 recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 100UI/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 la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, la dosis fue 100 UI/kg (1 mg/Kg) SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento de IAMCEST agudo la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido por 100 UI/kg (1 mg/Kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y reportadas en la experiencia post comercialización (* indica en 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), o frecuencia no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*, casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacción alérgica
- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: dolor de cabeza*.

Trastornos vasculares

- Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Trastornos hepatobiliares

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*
- Raras: lesión hepática colestásica*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa
- Raras: alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas) Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

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 sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, otras reacciones en el sitio de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción)
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el sitio de inyección.



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
 Fecha de revisión: Dic-2019

Exploraciones complementarias

- Raras: Hiperpotasemia* (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un 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 como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones que afecten la hemostasis (Ver Advertencias y Precauciones de empleo, e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP-	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q	Tratamiento de pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	<i>Muy Frecuentes :</i> Hemorragia* <i>Raras:</i> Hemorragia Retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia*	<i>Muy Frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuentes :</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes :</i> Hemorragia* <i>Raras:</i> hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

*Tales como hematomas, equimosis en sitio diferente al lugar de la inyección, hematoma con 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 TVP con o sin EPEP	Tratamiento en Pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento de pacientes con IAMCEST con elevación ST
<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>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia Inmunoalérgica

*incremento plaquetario > 400 G/L

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver “Posología y forma de administración”).

3.9 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 incluso a dosis elevadas, es poco probable que enoxaparina sódica se absorba .
- **Tratamiento:** Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados con la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende 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 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 cada 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. Sin embargo, incluso con altas elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

máximo de 60%) (Ver la información para prescribir de sales de protamina).

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: heparinas, Código ATC: B01AB0

Efectos farmacodinámicos

Enoxaparina sódica es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo 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%

En el 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 general de la enoxaparina sódica.

Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en 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 doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sagrado mayor. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo una vez al día SC n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TEV total	6 (6,6)	18 (20,2)
<input type="checkbox"/> TVP total (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
<input type="checkbox"/> 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 estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC 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 comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; p≤0,001). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo.

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

Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno 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 de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25^o y 31^o, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos 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, comparado 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 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 durante los períodos doble ciego o seguimiento.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad

En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos 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, e 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, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca crónica). Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes médicos 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= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen

*p valor frente a placebo = 0,0002

A los aproximadamente 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 de tratamiento placebo. La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

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 un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, 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 aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación 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 y hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (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) una vez al día SC n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI (1 mg/kg) dos veces al día SC 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)
<input type="checkbox"/> Sólo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
<input type="checkbox"/> TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
<input type="checkbox"/> EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV= eventos tromboembólicos venosos (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).			

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo 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 placebo.

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

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/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 mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo 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 o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante 48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada 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 el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, 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, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.

Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de 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 de un 17% del riesgo relativo ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarto, 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 la edad, el género, la zona del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio.

Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en 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% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).

La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto 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 mayor ($p < 0,0001$) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina).

El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo 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, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C).

4.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti Xa y anti IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados.

Absorción

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

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



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC

Fecha de revisión: Dic-2019

El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente.

Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento.

Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre.

Biotransformación

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).

La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

Hemodiálisis

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

Peso

Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Interacciones farmacocinéticas

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

4.3. 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 basado en el test in vivo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test in vivo de aberración cromosómica en médula ósea de rata.

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

4.4. INCOMPATIBILIDADES

Inyección SC: No mezclar con otros productos.

Inyección intravenosa en bolo (solo para indicación IAMCMEST): Enoxaparina sódica se puede administrar en forma segura con solución salina normal 0,9% o 5% de dextrosa acuosa (ver "Posología y forma de administración").

4.5 Precauciones especiales de conservación

Manténgase a una temperatura no mayor a 30°C.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

4.6. Naturaleza y contenido del envase

Estuche por 2 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad

Estuche por 10 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

4.7 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

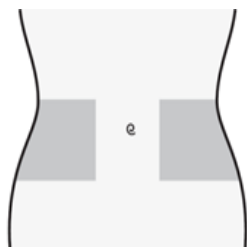
INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRELLENADA

– Técnica de administración subcutánea

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.

Preparar el sitio para la inyección



1) Elija una zona en el lado derecho o izquierdo de su estómago. Al menos a 5 cm del ombligo y hacia cualquiera de los dos costados.

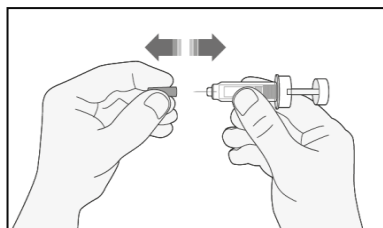
- No se inyecte dentro de los 5 cm que rodean su ombligo o alrededor del mismo si existen cicatrices o hematomas.

- Para inyectarse, alterne el lado izquierdo y derecho de su estómago, dependiendo de dónde se inyectó la última vez.

2) Lávese las manos. Limpie (no frote) la zona en la que va a realizar la inyección con un trozo de algodón con alcohol o con jabón y agua.

3) Siéntese o acuéstese en una posición cómoda para que esté relajado. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable, o en una cama con cojines.

Selección de la dosis



1) Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de la jeringa tirando de él. Deseche el capuchón.

- Antes de inyectarse no presione el émbolo para eliminar las burbujas de aire. Esto puede dar lugar a una pérdida de medicamento.

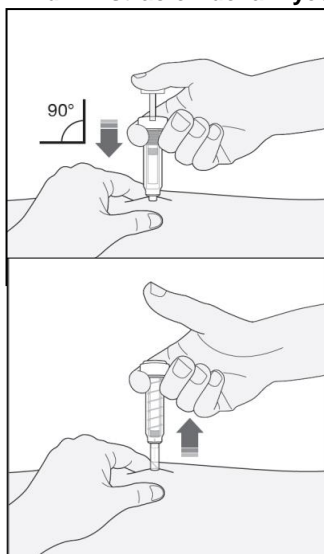
- Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará que la aguja siga estando limpia (estéril).

2) Cuando la cantidad de medicamento en la jeringa coincide con la dosis que le han prescrito, no hay necesidad de ajustar la dosis. Ahora ya está preparado para la administración de la inyección.

3) Cuando la dosis depende de su peso corporal, podría necesitar ajustar la dosis en la jeringa para que coincida con la dosis prescrita. En este caso, podrá deshacerse del exceso de medicamento manteniendo la jeringa apuntando hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa) y expulsando el exceso en un contenedor.

4) Podría aparecer una gota en el extremo de la aguja. Si esto sucede, hay que eliminar la gota antes de administrar la inyección dando golpecitos suaves a la jeringa con la aguja apuntando hacia abajo. Ahora ya está preparado para la administración de la inyección.

Administración de la inyección



1) Sujete la jeringa con la mano que escribe (como si fuera un lápiz). Con la otra mano, pellizque suavemente, la zona que ha limpiado de su estómago, entre el dedo índice y el pulgar para formar un pliegue en la piel.

- Asegúrese de sostener este pliegue de piel mientras dure la inyección.

2) Mantenga la jeringa de manera que la aguja apunte recta hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.

3) Presione el émbolo con su pulgar. De este modo administrará la medicación en el tejido graso del estómago. Complete la inyección usando todo el medicamento de la jeringa.

4) Retire la aguja del lugar de inyección tirando recto de ella. Una funda protectora cubrirá automáticamente la aguja. Ahora puede soltar el pliegue de piel. El dispositivo de seguridad sólo liberará la funda protectora cuando la jeringa se haya vaciado presionando profundamente el émbolo.

Cuando haya finalizado

1) Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

2) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes o en un recipiente seguro. Cierre bien la tapa del contenedor y coloque el contenedor fuera del alcance de los niños. Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado.

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.

Cambio de medicamento de anticoagulante

- *Cambio de Clexane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*
Su médico solicitará que le realicen la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Clexane.
- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Clexane*
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará que le realicen la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar Clexane.
- *Cambio de Clexane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*
Interrumpa el uso de Clexane. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.
- *Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Clexane*
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Clexane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Uso en niños y adolescentes

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Clexane.

Si usa más Clexane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o muy poco Clexane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Clexane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Clexane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Clexane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Clexane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

Una vez que el émbolo es presionado hasta el fondo el sistema de seguridad se activa automáticamente.

Este protege la aguja utilizada.

Para activar el sistema de seguridad se debe presionar el émbolo hacia abajo hasta el fondo.

NOTA: el sistema de seguridad sólo puede ser activado una vez que la jeringa esté completamente vacía.

Descarte inmediatamente la jeringa en un recipiente seguro.

Para mayor información contacte a su médico.



Documento: IP_Clexane_Injsol_CCDSv14_CAC-EC
Fecha de revisión: Dic-2019

Representante exclusivo en Paraguay: sanofi-aventis Paraguay S.A.
Av. Costanera y Calle 3. Parque. Industrial Barrail. Asuncion - Paraguay.
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Clexane® 20 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02684-05-MB.
Clexane® 40 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02685-05-MB
Clexane® 60 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05061-05-MB.
Clexane® 80 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05060-05-MB.

VENTA BAJO RECETA.

D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin -Reg. Prof. N°: 4372.

“EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGIA EMERGENCIAS MEDICAS.
AVDA. GRAL. SANTOS C/ TEODORO S. MONGELOS - TEL: 204-800”.

“En caso de reporte de evento adverso o reclamo relacionado al producto, comunicarse al (021) 288 1000”.

Manuf.: Sanofi Winthrop Industrie, Francia / France

REFERENCIAS

European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lovenox-article-30-referral-annex-iii_es.pdf
Marzo 2017

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60755562&typedoc=R>
Febrero 2019

Farmacopea Europea 10.0. 2020. Enoxaparina sódica. Pág. 2502-2504.

CCDSv 14

Revisión Diciembre/2019



INSERTO PARA EL PACIENTE

CLEXANE

Enoxaparina sódica

Solución inyectable

Lea todo el inserto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este inserto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este inserto. Ver sección 4.

Contenido del inserto

1. ¿Qué es Clexane y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a administrar Clexane?
3. ¿Cómo administrar Clexane?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clexane
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Clexane y para qué se utiliza?

Clexane contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado "heparina de bajo peso molecular" o HBPM.

Cómo actúa Clexane

Clexane actúa de dos formas:

- Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
- Interrumpiendo la formación de nuevos coágulos en la sangre.

Para qué se usa Clexane

Se puede usar Clexane para:

- Tratar los coágulos que hay en sangre
- Evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tenga una enfermedad a corto plazo y no pueda moverse durante algún tiempo.
 - cuando tenga angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón) o después de un ataque al corazón.
- Evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a administrar Clexane?

No use Clexane si

- es alérgico a:
 - enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos



en la sección 6).

- la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.

Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.

- ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días.
- tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina
- Está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Está usando Clexane para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

No use Clexane si le afecta cualquiera de las condiciones mencionadas. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Clexane.

Advertencias y precauciones

No se debe intercambiar con otras “heparinas de bajo peso molecular” como nadroparina, tinzaparina o dalteparina. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Clexane si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de células que intervienen en la coagulación (plaquetas)
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Clexane y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente una hemorragia cerebral
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver sección 2, “Uso de Clexane con otros medicamentos”).
- tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

Si le afecta cualquiera de las condiciones mencionadas (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Clexane.

Análisis y controles

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento,



y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Niños y adolescentes

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Clexane en niños o adolescentes.

Uso de Clexane con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver sección 3, "Cambio de tratamiento de anticoagulante")
- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos), y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón.

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Clexane.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en periodo de lactancia o planea dar la lactancia, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Clexane no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

3. ¿Cómo administrar Clexane?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Clexane. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Clexane y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).



- Clexane generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Clexane se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Clexane se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.
- No administre Clexane en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

- Su médico decidirá la cantidad de Clexane que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
- Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Clexane.

3.1 Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

- La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Clexane.

3.2 Interrupción de la formación de coágulos en sangre durante operaciones quirúrgicas o períodos de movilidad limitada por una enfermedad

- La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Clexane al día.
- Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
- Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Clexane al día.
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Clexane.

3.3 Interrupción de la formación de coágulos en sangre cuando tenga angina inestable o después de que haya tenido un ataque al corazón

Se puede usar Clexane en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Clexane que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

- Ataque de corazón tipo IAMSEST (infarto de miocardio sin elevación del segmento ST):
 - La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
 - Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
 - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Clexane.
- Ataque de corazón tipo IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) si es menor de 75 años:
 - Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Clexane.
 - A la vez se le administrará una inyección de Clexane debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
 - Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
 - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Clexane.
- Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:
 - La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
 - La cantidad máxima de Clexane administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
 - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Clexane.



Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

- Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Clexane, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Clexane antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

3.4 Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
- Clexane se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI (de 0,5 a 1 mg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

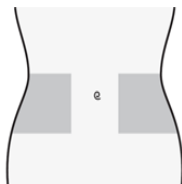
Instrucciones para inyectarse usted mismo Clexane:

- Técnica de administración subcutánea

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 lesión 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.

Preparación del lugar de inyección



1) Elija una zona en el lado derecho o izquierdo de su estómago. Al menos a 5 cm del ombligo y hacia cualquiera de los dos costados.

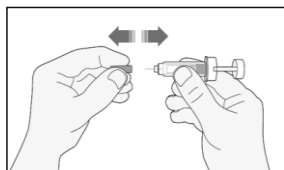
- No se inyecte dentro de los 5 cm que rodean su ombligo o alrededor del mismo si existen cicatrices o hematomas.

- Para inyectarse, alterne el lado izquierdo y derecho de su estómago, dependiendo de dónde se inyectó la última vez.

2) Lávese las manos. Limpie (no frote) la zona en la que va a realizar la inyección con un trozo de algodón con alcohol o con jabón y agua.

3) Siéntese o acuéstese en una posición cómoda para que esté relajado. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable, o en una cama con cojines.

Selección de la dosis



1) Retire cuidadosamente el capuchón de la aguja de la jeringa tirando de él. Deseche el capuchón.

- Antes de inyectarse no presione el émbolo para eliminar las burbujas de aire. Esto puede dar lugar a una pérdida de medicamento.

- Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará que la aguja siga estando limpia (estéril).

2) Cuando la cantidad de medicamento en la jeringa coincide con la dosis que le han prescrito, no hay necesidad de ajustar la dosis. Ahora ya está preparado para la administración de la inyección.

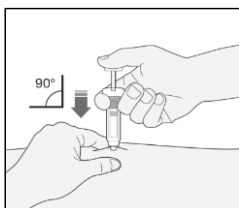
3) Cuando la dosis depende de su peso corporal, podría necesitar ajustar la dosis en la jeringa para que coincida con la dosis prescrita. En este caso, podrá deshacerse del exceso de medicamento



manteniendo la jeringa apuntando hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa) y expulsando el exceso en un contenedor.

4) Podría aparecer una gota en el extremo de la aguja. Si esto sucede, hay que eliminar la gota antes de administrar la inyección dando golpecitos suaves a la jeringa con la aguja apuntando hacia abajo. Ahora ya está preparado para la administración de la inyección.

Administración de la inyección

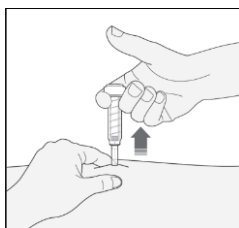


1) Sujete la jeringa con la mano que escribe (como si fuera un lápiz). Con la otra mano, pellizque suavemente, la zona que ha limpiado de su estómago, entre el dedo índice y el pulgar para formar un pliegue en la piel.

- Asegúrese de sostener este pliegue de piel mientras dure la inyección.

2) Mantenga la jeringa de manera que la aguja apunte recta hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90°). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.

3) Presione el émbolo con su pulgar. De este modo administrará la medicación en el tejido graso del estómago. Complete la inyección usando todo el medicamento de la jeringa.



4) Retire la aguja del lugar de inyección tirando recto de ella. Una funda protectora cubrirá automáticamente la aguja. Ahora puede soltar el pliegue de piel. El dispositivo de seguridad sólo liberará la funda protectora cuando la jeringa se haya vaciado presionando profundamente el émbolo.

Cuando haya finalizado

1) Para evitar que le salga un hematoma, no frote la zona de inyección después de que se haya inyectado.

2) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes o en un recipiente seguro. Cierre bien la tapa del contenedor y coloque el contenedor fuera del alcance de los niños. Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado.

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.

Cambio de medicamento de anticoagulante

- *Cambio de Clexane a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina)*

Su médico solicitará que le realicen la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Clexane.

- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (por ej. warfarina) a Clexane*

Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará que le realicen la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar Clexane.

- *Cambio de Clexane a tratamiento con anticoagulantes orales directos*

Interrumpa el uso de Clexane. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas



antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección, y después continúe como habitualmente lo hace.

- **Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Clexane**
Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Clexane hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

Si usa más Clexane del que debe

Si considera que ha usado demasiada cantidad o muy poco Clexane, informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico, incluso si no presenta signos de que esté padeciendo algún problema. Si un niño se inyecta o traga Clexane accidentalmente, llévelo inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital.

Si olvidó utilizar Clexane

Si olvidó administrarse una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No use una dosis doble en el mismo día para compensar las dosis olvidadas. Para asegurarse que no olvida ninguna dosis, puede serle de utilidad el uso de un diario.

Si interrumpe el tratamiento con Clexane

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermera. Es importante que usted siga recibiendo Clexane hasta que su médico decida interrumpir el tratamiento. Si deja de usarlo, se podría formar un coágulo de sangre, lo que puede ser muy peligroso.

Para mayor información contacte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Clexane podría causar sangrado lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Clexane e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

Lista general de posibles efectos adversos:



Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Clexane.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

COMUNICAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO CUALQUIER REACCION ADVERSA QUE NO SE DESCRIBA EN EL INSERTO

5. Conservación de Clexane



Consérvese a temperatura no mayor a 30°C. No congelar.
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de expiración que aparece en el envase después de EXP. La fecha de expiración es el último día del mes que se indica.
No utilice este medicamento si observa una fisura en la jeringa, partículas en suspensión en la disolución, o un color anómalo de la disolución (ver "Aspecto del producto y contenido del envase").

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Clexane

- El principio activo es enoxaparina sódica.
- Cada ml contiene 100 mg de enoxaparina sódica, equivalente a 10.000 UI de actividad de anti-Xa

Cada jeringa prellenada contiene Enoxaparina Sódica con una actividad anti-Xa de	2.000 UI	4.000 UI	6.000 UI	8.000 UI	10.000 UI
Equivalente a	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Agua para inyección hasta	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

Presentaciones

Caja con 2 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad
Caja con 10 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Imp./ Distr.:

Importado y Distribuido por Quimiza Ltda - QF Dra. Maysa Claros P.
Clexane 20mg: II-22905/2016
Clexane 40mg: II-22906/2016
Clexane 60mg: II-17744/2018
Clexane 80mg: II-17745/2018

sanofi -aventis de Colombia S.A. Bogotá.

sanofi -aventis del Ecuador S.A. Quito-Ecuador. **TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

sanofi -aventis de Guatemala S.A.

sanofi -aventis de Panamá S.A.

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**

Av. Costanera y Calle 3. Parque. Industrial Barrail. Asuncion - Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Clexane® 20 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02684-054-MBEF.

Clexane® 40 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02685-054-MBEF.

Clexane® 60 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05061-054-MBEF.

Clexane® 80 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05060-054-MBEF.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA.

D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin -Reg. Prof. N°: 4372.

"EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGIA EMERGENCIAS MEDICAS. AVDA. GRAL. SANTOS C/ TEODORO S. MONGELOS - TEL: 204-800". "En caso de reporte de evento adverso o reclamo relacionado al producto, comunicarse al (021) 288 1000".

Formatted: Indent: Left: 0.49"



Formatted: Portuguese (Brazil)

sanofi -aventis del Perú S.A.

sanofi -aventis de República Dominicana
Titular Rep. Dominicana: sanofi-aventis de la República Dominicana, S.A.

sanofi -aventis de Venezuela S.A.

7. Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie, Francia

8. Revisión Local

12/2019

CCDSv14 – LRC – 04 de Octubre de 2018

9. Referencia

European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lovenox-article-30-referral-annex-iii_es.pdf

Marzo 2017

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60755562&typedoc=N>

Febrero 2019