

# FICHA TÉCNICA

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

## CLENOX

*Enoxaparina*

Solución Inyectable

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Cada 0.2 mL contiene:*

*Enoxaparina Sódica ..... 20 mg*

*Excipientes: agua para inyección c.s.p.*

*Cada 0.4 mL contiene:*

*Enoxaparina Sódica ..... 40 mg*

*Excipientes: agua para inyección c.s.p.*

*Cada 0.6 mL contiene:*

*Enoxaparina Sódica ..... 60 mg*

*Excipientes: agua para inyección c.s.p.*

*Cada 0.8 mL contiene:*

*Enoxaparina Sódica ..... 80 mg*

*Excipientes: agua para inyección c.s.p.*

#### ADVERTENCIA: HEMATOMAS ESPINALES/EPIDURALES

Los hematomas epidurales o espinales pueden ocurrir en pacientes que están anticoagulados con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinoides y están recibiendo anestesia neuroaxial o sometidos a punción espinal. Estos hematomas pueden resultar en parálisis a largo plazo o permanente. Tenga en cuenta estos riesgos al programar pacientes para procedimientos de columna. Los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales en estos pacientes incluyen:

- Uso de catéteres epidurales permanentes
- Uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de plaquetas y otros anticoagulantes.
- Antecedentes de punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas.
- Antecedentes de deformidad espinal o cirugía espinal.
- Se desconoce el momento óptimo entre la administración de Enoxaparina Sódica y los procedimientos neuroaxiales.

Monitoree a los pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente. Considere los beneficios y riesgos antes de la intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o para ser anticoagulados para tromboprofilaxis.

Considere los beneficios y riesgos antes de la intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o para ser anticoagulados para trombopprofilaxis [consulte Advertencias y precauciones e Interacciones farmacológicas].

## **1 INDICACIONES Y USO**

### **1.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda**

Enoxaparina Sódica está indicado para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), que puede provocar embolia pulmonar (EP):

- en pacientes sometidos a cirugía abdominal que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas [consulte Estudios clínicos]
- en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, durante y después de la hospitalización
- en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla
- en pacientes médicos que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad muy restringida durante una enfermedad aguda

### **1.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda**

Enoxaparina Sódica está indicado para:

- el tratamiento hospitalario de la trombosis venosa profunda aguda con o sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica
- el tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar cuando se administra junto con warfarina sódica

### **1.3 Profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q**

Enoxaparina Sódica está indicado para la profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra concomitantemente con aspirina.

### **1.4 Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

Se ha demostrado que Enoxaparina Sódica, cuando se administra concomitantemente con aspirina, reduce la tasa del criterio de valoración combinado de infarto de miocardio recurrente o muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que reciben trombólisis y se tratan con tratamiento médico o con intervención coronaria percutánea (PCI).

## **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Evaluación previa al tratamiento**

Evalúe a todos los pacientes en busca de un trastorno hemorrágico antes de comenzar el tratamiento con Enoxaparina Sódica, a menos que se necesite tratamiento con urgencia.

### **2.2 Dosis para adultos**

#### **Cirugía abdominal**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 40 mg por inyección subcutánea una vez al día (con la dosis inicial administrada 2 horas antes de la cirugía) en pacientes sometidos a cirugía abdominal que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. La duración habitual de la administración es de 7 a 10 días [consulte Estudios clínicos].

#### **Cirugía de reemplazo de cadera o rodilla**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 30 mg cada 12 horas administrada por inyección subcutánea en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

Administrar la dosis inicial de 12 a 24 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia. La duración habitual de la administración es de 7 a 10 días [consulte Estudios clínicos].

Se puede considerar una dosis de Enoxaparina Sódica de 40 mg una vez al día por vía subcutánea para la cirugía de reemplazo de cadera durante un máximo de 3 semanas. Administrar la dosis inicial 12 ( $\pm$  3) horas antes de la cirugía.

#### **Pacientes durante una enfermedad aguda**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 40 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea para pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a la movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda. La duración habitual de la administración es de 6 a 11 días [consulte Estudios clínicos].

#### **Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas administrada por vía subcutánea en pacientes con trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, que pueden tratarse en el hogar de forma ambulatoria.

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas administrada por vía subcutánea o de 1,5 mg/kg una vez al día administrada por vía subcutánea a la misma hora todos los días para el tratamiento hospitalario de pacientes con trombosis venosa profunda aguda con embolia pulmonar o pacientes con trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar (que no son candidatos a tratamiento ambulatorio).

Tanto en tratamientos ambulatorios como hospitalarios, inicie la terapia con warfarina sódica cuando sea apropiado (generalmente dentro de las 72 horas de Enoxaparina Sódica). Continúe con Enoxaparina Sódica durante un mínimo de 5 días y hasta que se logre un efecto anticoagulante oral terapéutico (Índice de normalización internacional 2 a 3). La duración media de la administración es de 7 días [consulte Estudios clínicos].

#### **Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es de 1 mg/kg administrado por vía subcutánea cada 12 horas junto con la terapia con aspirina oral (100 a 325 mg una vez al día) en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Trate con Enoxaparina Sódica durante un mínimo de 2 días y continúe hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días [consulte Advertencias y precauciones y Estudios clínicos].

#### **Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

La dosis recomendada de Enoxaparina Sódica es un bolo intravenoso único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg seguida de 1 mg/kg administrado por vía subcutánea cada 12 horas (máximo 100 mg solo para las dos primeras dosis, seguido de una dosis de 1 mg/kg para las dosis restantes) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Reduzca la dosis en pacientes  $\geq$ 75 años [consulte Posología y administración]. A menos que esté contraindicado, administre aspirina a todos los pacientes tan pronto como se identifique que tienen STEMI y continúe con la dosis de 75 a 325 mg una vez al día.

Cuando se administra junto con un trombolítico (específico de fibrina o no específico de fibrina), administre Enoxaparina Sódica entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. La duración habitual de la terapia Enoxaparina Sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria.

Para los pacientes tratados con intervención coronaria percutánea (PCI), si la última administración subcutánea de Enoxaparina Sódica se administró menos de 8 horas antes del llenado del bolo, no se necesita una dosis adicional. Si la última administración subcutánea de Enoxaparina Sódica se administró más de 8 horas antes del llenado del bolo, administre un bolo intravenoso de 0,3 mg/kg de Enoxaparina Sódica [consulte Advertencias y precauciones].

### 2.3 Reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia renal grave

Los regímenes posológicos de profilaxis y tratamiento recomendados para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se describen en la Tabla 1 [consulte Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].

**Tabla 1: Regímenes de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto)**

| Indicación                                                                                                                                                    | Régimen de dosificación                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profilaxis en cirugía abdominal                                                                                                                               | 30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día                                                                                 |
| Profilaxis en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla                                                                                                        | 30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día                                                                                 |
| Profilaxis en pacientes durante una enfermedad aguda.                                                                                                         | 30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día                                                                                 |
| Tratamiento hospitalario de trombosis venosa profunda aguda con o sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica.                      | 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día                                                                                |
| Tratamiento ambulatorio de trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica.                             | 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día                                                                                |
| Profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra concomitantemente con aspirina | 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día                                                                                |
| Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes <75 años, cuando se administra junto con aspirina                       | Bolo intravenoso único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg seguida de 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día |
| Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes geriátricos ≥75 años, cuando se administra junto con aspirina           | 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día (sin bolo inicial)                                                             |

Aunque no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min y aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min, observe a estos pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de hemorragia.

### 2.4 Dosis recomendada para pacientes geriátricos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes geriátricos ≥75 años, no utilice un bolo intravenoso inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (máximo 75 mg solo para las dos primeras dosis, seguido de una dosis de 0,75 mg/kg para las dosis restantes) [consulte Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].

No es necesario ajustar la dosis para otras indicaciones en pacientes geriátricos, a menos que la función renal esté alterada [consulte Posología y administración].

## **2.5 Administración**

No administre Enoxaparina Sódica por inyección intramuscular.

Administre Enoxaparina Sódica solo por inyección intravenosa o subcutánea.

Enoxaparina Sódica es una solución estéril transparente, de incolora a amarillo pálido y, al igual que con otros productos farmacéuticos parenterales, debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

Use una jeringa de tuberculina o equivalente cuando use viales de dosis múltiples de Enoxaparina Sódica para asegurar la extracción del volumen apropiado de medicamento.

Los pacientes pueden autoinyectarse por vía subcutánea de administración solo después de que sus médicos determinen que es apropiado y con seguimiento médico, según sea necesario. Proporcione una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea antes de permitir la autoinyección (con o sin la ayuda de un dispositivo de inyección).

### **Técnica de inyección subcutánea**

- Coloque a los pacientes en decúbito supino para la administración de Enoxaparina Sódica mediante inyección subcutánea profunda.
- No expulse la burbuja de aire de las jeringas precargadas antes de la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.
- Lugares de inyección alternativos entre la pared abdominal anterolateral izquierda y derecha y posterolateral izquierda y derecha.
- Introduzca toda la aguja en un pliegue de piel sostenido entre el pulgar y el índice; Sostenga el pliegue de la piel durante toda la inyección. Para minimizar los hematomas, no frote el lugar de la inyección después de completar la inyección.

Las jeringas precargadas de Enoxaparina Sódica y las jeringas precargadas graduadas son para un solo uso y están disponibles con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

Retire la jeringa precargada del envase blíster. No lo retire tirando del émbolo, ya que podría dañar la jeringa.

1. Retire el protector de la aguja tirando de él hacia afuera de la jeringa. Si se necesita menos del volumen total de la jeringa para administrar la dosis prescrita, expulse el contenido de la jeringa hasta que quede la dosis prescrita en la jeringa.
2. Inyecte usando la técnica estándar, empujando el émbolo hacia el fondo de la jeringa.
3. Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo en el émbolo.
4. Oriente la aguja lejos de usted y de otras personas, y active el sistema de seguridad empujando firmemente la varilla del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se escuchará un "clic" audible para confirmar la activación del escudo.
5. Deseche inmediatamente la jeringa en el recipiente para objetos punzantes más cercano.

### **NOTA:**

- El sistema de seguridad solo se puede activar una vez que se ha vaciado la jeringa.
- La activación del sistema de seguridad debe realizarse solo después de retirar la aguja de la piel del paciente.
- No reemplace el protector de la aguja después de la inyección.
- El sistema de seguridad no debe esterilizarse.

La activación del sistema de seguridad puede provocar una mínima salpicadura de líquido. Para una seguridad óptima, active el sistema mientras lo orienta hacia abajo, lejos de usted y de los demás.

### **Técnica de inyección intravenosa (bolo)**

Utilice el vial de dosis múltiples para inyecciones intravenosas. Administre Enoxaparina Sódica a través de una vía intravenosa.

No mezcle ni coadministre Enoxaparina Sódica con otros medicamentos. Enjuague el dispositivo de acceso intravenoso con un volumen suficiente de solución salina o dextrosa antes y después de la administración en bolo intravenoso de Enoxaparina Sódica, para evitar la mezcla de medicamentos. Enoxaparina Sódica es compatible con solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua.

### **2.6 Monitoreo de seguridad**

Durante la terapia, controle los recuentos sanguíneos completos, incluidas las plaquetas y la sangre oculta en las heces.

Evalúe los signos y síntomas de sangrado.

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles de anti-factor Xa pueden usarse para controlar los efectos anticoagulantes de Enoxaparina Sódica.

Si durante la terapia con Enoxaparina Sódica se producen parámetros de coagulación anormales o sangrado, se pueden usar los niveles de anti-factor Xa para controlar los efectos anticoagulantes de Enoxaparina Sódica [consulte Farmacología clínica].

El tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) no son adecuados para controlar los efectos anticoagulantes de Enoxaparina Sódica.

## **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Enoxaparina Sódica es una solución transparente, libre de material extraño.

### **Concentración de 100 mg/mL**

- Jeringas precargadas x 0.2mL, 0.4mL, 0.6mL y 0.8 mL-

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Enoxaparina Sódica está contraindicado en pacientes con:

- Sangrado mayor activo
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina inmunomediada (TIH) en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes [consulte Advertencias y precauciones]
- Hipersensibilidad conocida a la enoxaparina sódica (p. Ej., Prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides) [consulte Reacciones adversas]
- Hipersensibilidad conocida a la heparina o los productos porcinos.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Mayor riesgo de hemorragia**

Se han informado casos de hemorragia epidural o espinal y hematomas subsiguientes con el uso de Enoxaparina Sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o procedimientos de punción espinal, lo que resulta en parálisis permanente o a largo plazo. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios, con el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan la hemostasia como los AINE, con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal. [consulte el recuadro de advertencia, reacciones adversas e interacciones farmacológicas].

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso simultáneo de Enoxaparina Sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, considere el perfil farmacocinético de Enoxaparina Sódica [consulte Farmacología clínica]. La colocación o extracción de un catéter epidural o una punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de Enoxaparina Sódica es bajo; Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

La colocación o extracción de un catéter debe retrasarse al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (30 mg una o dos veces al día o 40 mg una vez al día) de Enoxaparina Sódica y al menos 24 horas después de la administración de dosis más altas (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5 mg/kg una vez al día) de Enoxaparina Sódica. Los niveles de anti-Xa todavía son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que se evitará el hematoma neuroaxial. Los pacientes que reciben la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de Enoxaparina Sódica en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes de la colocación o extracción del catéter. Asimismo, aunque no se puede hacer una recomendación específica sobre el momento de una dosis posterior de Enoxaparina Sódica después de la extracción del catéter, considere retrasar la siguiente dosis durante al menos cuatro horas, en función de una evaluación de beneficio-riesgo que considere tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de Enoxaparina Sódica es más prolongada; considere duplicar el tiempo de extracción de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de Enoxaparina Sódica (30 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día) [consulte Farmacología clínica].

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe realizar un control frecuente para detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, deficiencias sensoriales y motoras (entumecimiento o debilidad en miembros inferiores) y disfunción intestinal y/o vesical. Indique a los pacientes que informen de inmediato si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, inicie un diagnóstico y tratamiento urgente, incluida la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no pueda prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

Use Enoxaparina Sódica con extrema precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como endocarditis bacteriana, trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerativa y angioplásica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico o poco después de una cirugía cerebral, espinal u oftalmológica, o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de plaquetas.

Se han informado hemorragias importantes que incluyen hemorragia retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han resultado fatales.

El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con Enoxaparina Sódica. Una caída inexplicable del hematocrito o de la presión arterial debe llevar a la búsqueda de un sitio de sangrado.

## **5.2 Mayor riesgo de hemorragia después de procedimientos de revascularización coronaria percutánea**

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el infarto de miocardio sin onda Q y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, respete exactamente los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Sódica. Es importante lograr la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda se puede quitar inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe retirarse 6 horas después del último Enoxaparina Sódica intravenoso/subcutáneo. Si se va a continuar el tratamiento con Enoxaparina Sódica, la siguiente dosis programada debe administrarse no antes de 6 a 8 horas después de retirar la funda. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematoma [consulte Posología y administración].

### **5.3 Mayor riesgo de hemorragia en pacientes con afecciones médicas concomitantes**

Enoxaparina Sódica debe usarse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada o antecedentes de ulceración gastrointestinal reciente, retinopatía diabética, disfunción renal y hemorragia.

### **5.4 Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis**

Enoxaparina Sódica puede causar trombocitopenia inducida por heparina (HIT) o trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (HITTS). Los HITTS pueden provocar infarto de órganos, isquemia de las extremidades o la muerte. Controle de cerca la trombocitopenia de cualquier grado.

Está contraindicado el uso de Enoxaparina Sódica en pacientes con antecedentes de TIH inmunomediada en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes [consulte Contraindicaciones]. Los anticuerpos circulantes pueden persistir durante varios años.

Solo use Enoxaparina Sódica en pacientes con antecedentes de TIH si han transcurrido más de 100 días desde el episodio anterior de TIH y no hay anticuerpos circulantes. Debido a que la TIH aún puede ocurrir en estas circunstancias, la decisión de usar Enoxaparina Sódica en tal caso debe tomarse solo después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo y después de que se consideren tratamientos alternativos sin heparina.

### **5.5 Trombocitopenia**

La trombocitopenia puede ocurrir con la administración de Enoxaparina Sódica.

Se produjo trombocitopenia moderada (recuentos de plaquetas entre 100.000/mm y 50.000/mm) a una tasa del 1,3% en los pacientes que recibieron Enoxaparina Sódica, del 1,2% en los pacientes que recibieron heparina y del 0,7% en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.

Se produjeron recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/mm a una tasa del 0,1% en los pacientes que recibieron Enoxaparina Sódica, en el 0,2% de los pacientes que recibieron heparina y el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo en los mismos ensayos.

La trombocitopenia de cualquier grado debe vigilarse de cerca. Si el recuento de plaquetas cae por debajo de 100.000/mm, se debe suspender Enoxaparina Sódica.

### **5.6 Intercambiabilidad con otras heparinas**

Enoxaparina Sódica no se puede usar indistintamente (unidad por unidad) con heparina u otras heparinas de bajo peso molecular, ya que difieren en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividades anti-Xa y anti-IIa, unidades y dosis. Cada uno de estos medicamentos tiene sus propias instrucciones de uso.

### **5.7 Riesgo aumentado de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**

El uso de Enoxaparina Sódica para la tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas puede provocar trombosis valvular. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas que recibieron Enoxaparina Sódica (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que provocaron el bloqueo de la válvula y provocaron la muerte materna y fetal. Ningún paciente del grupo de heparina/warfarina (0 de 4 mujeres) murió. También ha habido informes aislados posteriores a la comercialización de trombosis valvular en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas mientras recibían Enoxaparina Sódica para tromboprofilaxis. Las mujeres con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo durante el embarazo y, cuando están embarazadas, tienen una mayor tasa de pérdida fetal por muerte fetal, aborto espontáneo y parto prematuro. Por lo tanto, puede ser necesario un control frecuente de los niveles máximos y mínimos de anti-factor Xa y un ajuste de la dosis [consulte Uso en poblaciones específicas].

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves también se tratan en otras secciones del etiquetado:

- Hematomas espinales/epidurales [consulte Advertencias y advertencias y precauciones en el recuadro]
- Mayor riesgo de hemorragia [consulte Advertencias y precauciones]
- Trombocitopenia [consulte Advertencias y precauciones]

### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, 15.918 pacientes fueron expuestos a Enoxaparina Sódica.

Estos incluyeron 1.228 para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.368 para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, 711 para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante la fase aguda de enfermedad, 1,578 para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, 10,176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST y 857 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar. Las dosis de Enoxaparina Sódica en los ensayos clínicos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo abdominal o de cadera o de rodilla o en pacientes con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda variaron de 40 mg por vía subcutánea una vez al día a 30 mg por vía subcutánea dos veces al día.

En los estudios clínicos para la profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q, las dosis fueron de 1 mg/kg cada 12 horas y en los estudios clínicos para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, las dosis de Enoxaparina Sódica fueron de 30 mg bolo intravenoso seguido de 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea.

### **Hemorragia**

Durante los ensayos clínicos con Enoxaparina Sódica se notificaron las siguientes tasas de episodios hemorrágicos importantes (véanse las Tablas 2 a 7).

**Tabla 2: Episodios hemorrágicos mayores después de cirugía abdominal y colorrectal\***

| Indicaciones               | Régimen de dosificación                                         |                                                          |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                            | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>por vía subcutánea | <u>Heparina</u><br>5000 U cada 8 h<br>por vía subcutánea |
| <b>Cirugía abdominal</b>   | n=555<br>23 (4%)                                                | n=560<br>16 (3%)                                         |
| <b>Cirugía colorrectal</b> | n=673<br>28 (4%)                                                | n=674<br>21 (3%)                                         |

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si se acompañó de una disminución de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales, intraoculares e intracraneales siempre se consideraron mayores.

**Tabla 3: Episodios hemorrágicos importantes después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla \***

| Indicaciones                                                      | Régimen de dosificación                                      |                                                                 |                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                   | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>subcutáneamente | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>30 mg cada 12 h<br>subcutáneamente | <u>Heparina</u><br>15.000 U/24h<br>subcutáneamente |
| <b>Cirugía de reemplazo de cadera sin profilaxis extendida †</b>  |                                                              | n=786<br>31 (4%)                                                | n=541<br>32 (6%)                                   |
| <b>Cirugía de reemplazo de cadera con profilaxis extendida</b>    |                                                              |                                                                 |                                                    |
| Período perioperatorio ‡                                          | n=288<br>4 (2%)                                              |                                                                 |                                                    |
| Período de profilaxis extendido §                                 | n=221<br>0 (0%)                                              |                                                                 |                                                    |
| <b>Cirugía de reemplazo de rodilla sin profilaxis extendida †</b> |                                                              | n=294<br>3 (1%)                                                 | n=225<br>3 (1%)                                    |

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron graves: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si se acompañó de una disminución de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron mayores. En los ensayos de cirugía de reemplazo de rodilla, las hemorragias intraoculares también se consideraron hemorragias mayores.

† Enoxaparina Sódica 30 mg cada 12 horas, iniciado por vía subcutánea de 12 a 24 horas después de la cirugía y continuado hasta 14 días después de la cirugía.

‡ Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea una vez al día, iniciado hasta 12 horas antes de la cirugía y continuado hasta 7 días después de la cirugía.

§ Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea una vez al día hasta 21 días después del alta.

NOTA: En ningún momento se compararon los regímenes profilácticos de 40 mg una vez al día antes de la operación y de 30 mg cada 12 horas después de la cirugía de reemplazo de cadera en los ensayos clínicos. Los hematomas en el lugar de la inyección durante el período de profilaxis prolongado después de la cirugía de reemplazo de cadera ocurrieron en el 9% de los pacientes con Enoxaparina Sódica versus el 1.8% de los pacientes con placebo.

**Tabla 4: Episodios hemorrágicos mayores en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda\***

| Indicación                                           | Régimen de dosificación                                        |                                                                |                  |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                      | <u>Enoxaparina Sódica</u> †<br>20 mg al día<br>subcutáneamente | <u>Enoxaparina Sódica</u> †<br>40 mg al día<br>subcutáneamente | <u>Placebo</u> † |
| <b>Pacientes médicos durante la enfermedad aguda</b> | n=351<br>1 (<1%)                                               | n=360<br>3 (<1%)                                               | n=362<br>2 (<1%) |

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron graves: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, (2) si la hemorragia provocó una disminución de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl o la transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron graves, aunque no se informó ninguna durante el ensayo.

† Las tasas representan hemorragias graves con la medicación del estudio hasta 24 horas después de la última dosis.

**Tabla 5: Episodios hemorrágicos importantes en la trombosis venosa profunda con o sin tratamiento de embolia pulmonar\***

| Indicación                           | Régimen de dosificación †                                          |                                                                     |                                                           |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                      | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>1,5 mg / kg al día<br>subcutáneamente | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>1 mg / kg cada 12 h<br>subcutáneamente | <u>Heparina</u><br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa |
| <b>Tratamiento de la TVP y la EP</b> | n=298<br>5 (2%)                                                    | n=559<br>9 (2%)                                                     | n=554<br>9 (2%)                                           |

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron graves: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si se acompañó de una disminución de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales, intraoculares e intracraneales siempre se consideraron mayores.

† Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica (dosis ajustada de acuerdo con el TP para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0) comenzando dentro de las 72 horas de Enoxaparina Sódica o la terapia estándar con heparina y continuando hasta 90 días.

**Tabla 6: Episodio hemorrágico mayores en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q**

| Indicaciones                                                  | Régimen de dosificación                                             |                                                             |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                               | <u>Enoxaparina Sódica</u> *<br>1 mg/kg cada 12 h<br>subcutáneamente | <u>Heparina</u> *<br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa |
| <b>Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q † ‡</b> | n=1578<br>17 (1%)                                                   | n=1529<br>18 (1%)                                           |

\* Las tasas representan hemorragia mayor con la medicación del estudio hasta 12 horas después de la dosis.

† La terapia con aspirina se administró al mismo tiempo (100 a 325 mg por día).

‡ Las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si se acompañó de una disminución de la hemoglobina  $\geq 3$  g/dl o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias intraoculares, retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron graves.

**Tabla 7: Episodios hemorrágicos mayores en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

| Indicaciones                                                    | Régimen de dosificación                                                                                                 |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                 | <b>Enoxaparina Sódica*</b><br>Bolo inicial de 30 mg por vía intravenosa seguido de 1 mg/kg cada 12 h por vía subcutánea | <b>Heparina*</b><br>Terapia intravenosa ajustada a TTPa |
| <b>Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST</b> | n=10176<br>n (%)                                                                                                        | n=10151<br>n (%)                                        |
| <b>Sangrado mayor (incluida la HIC) †</b>                       | 211 (2.1)                                                                                                               | 138 (1.4)                                               |
| <b>Hemorragias intracraneales (HIC)</b>                         | 84 (0.8)                                                                                                                | 66 (0.7)                                                |

\* Las tasas representan hemorragia mayor (incluida la HIC) hasta 30 días

† Las hemorragias se consideraron mayores si la hemorragia causó un evento clínico significativo asociado con una disminución de la hemoglobina de  $\geq 5$  g/dl. ICH siempre se consideró importante.

### **Elevaciones de las aminotransferasas séricas**

Se han informado aumentos asintomáticos en los niveles de aspartato (AST [SGOT]) y alanina (ALT [SGPT]) aminotransferasas superiores a tres veces el límite superior de la normalidad del rango de referencia de laboratorio en hasta el 6,1% y el 5,9% de los pacientes, respectivamente, durante el tratamiento con Enoxaparina Sódica.

Dado que las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, enfermedad hepática y émbolos pulmonares, las elevaciones que pueden ser causadas por fármacos como Enoxaparina Sódica deben interpretarse con precaución.

### **Reacciones locales**

Puede haber irritación local, dolor, hematoma, equimosis y eritema después de la inyección subcutánea de Enoxaparina Sódica.

### **Reacciones adversas en pacientes que recibieron Enoxaparina Sódica para profilaxis o tratamiento de TVP, EP**

Otras reacciones adversas que se pensó que estaban posiblemente o probablemente relacionadas con el tratamiento con Enoxaparina Sódica, heparina o placebo en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, cirugía abdominal o colorrectal, o tratamiento para TVP y que ocurrieron a una tasa de al menos 2% en el grupo Enoxaparina Sódica, se proporcionan a continuación (ver Tablas 8 a 11).

**Tabla 8: Reacciones adversas que ocurren con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica que se someten a cirugía abdominal o colorrectal**

| Reacción adversa | Régimen de dosificación                                                |       |                                                                 |       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------|-------|
|                  | Enoxaparina Sódica<br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n = 1228<br>% |       | Heparina<br>5000 U cada 8 h<br>subcutáneamente<br>n = 1234<br>% |       |
|                  | Severo                                                                 | Total | Severo                                                          | Total |
|                  |                                                                        |       |                                                                 |       |

|            |    |   |    |   |
|------------|----|---|----|---|
| Hemorragia | <1 | 7 | <1 | 6 |
| Anemia     | <1 | 3 | <1 | 3 |
| Equimosis  | 0  | 3 | 0  | 3 |

**Tabla 9: Reacciones adversas que ocurren con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica que se someten a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla**

| Reacción Adversa | Régimen de dosificación                                 |       |                                               |       |                                                           |       |                                               |       |                                          |       |
|------------------|---------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|
|                  | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>subcutánea |       |                                               |       | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>30 mg cada 12h<br>subcutánea |       | <u>Heparina</u><br>15.000 U/24h<br>subcutánea |       | <u>Placebo</u><br>Cada 12h<br>subcutánea |       |
|                  | Periodo perioperatorio<br>n = 288* %                    |       | Período de profilaxis extendido<br>n = 131† % |       | n=1080 %                                                  |       | n=766 %                                       |       | n=115 %                                  |       |
|                  | Severo                                                  | Total | Severo                                        | Total | Severo                                                    | Total | Severo                                        | Total | Severo                                   | Total |
| Fiebre           | 0                                                       | 8     | 0                                             | 0     | <1                                                        | 5     | <1                                            | 4     | 0                                        | 3     |
| Hemorragia       | <1                                                      | 13    | 0                                             | 5     | <1                                                        | 4     | 1                                             | 4     | 0                                        | 3     |
| Náusea           |                                                         |       |                                               |       | <1                                                        | 3     | <1                                            | 2     | 0                                        | 2     |
| Anemia           | 0                                                       | 16    | 0                                             | <2    | <1                                                        | 2     | 2                                             | 5     | <1                                       | 7     |
| Edema            |                                                         |       |                                               |       | <1                                                        | 2     | <1                                            | 2     | 0                                        | 2     |
| Edema periférico | 0                                                       | 6     | 0                                             | 0     | <1                                                        | 3     | <1                                            | 4     | 0                                        | 3     |

\* Los datos representan 40 mg de Enoxaparina Sódica por vía subcutánea una vez al día iniciado hasta 12 horas antes de la cirugía en 288 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera que recibieron Enoxaparina Sódica perioperatoriamente sin cegamiento en un ensayo clínico.

† Los datos representan 40 mg de Enoxaparina Sódica por vía subcutánea una vez al día administrados de forma ciega como profilaxis prolongada al final del período perioperatorio en 131 de los 288 pacientes originales de cirugía de reemplazo de cadera durante hasta 21 días en un ensayo clínico.

**Tabla 10: Reacciones adversas que ocurren con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes médicos tratados con Enoxaparina Sódica con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda**

| Reacción adversa | Régimen de dosificación                                                      |                                                                     |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                  | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n = 360<br>% | <u>Placebo</u><br>diariamente por vía<br>subcutánea<br>n = 362<br>% |
| Disnea           | 3.3                                                                          | 5.2                                                                 |
| Trombocitopenia  | 2.8                                                                          | 2.8                                                                 |
| Confusión        | 2.2                                                                          | 1.1                                                                 |
| Diarrea          | 2.2                                                                          | 1.7                                                                 |
| Náusea           | 2.5                                                                          | 1.7                                                                 |

**Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica que se someten a tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar**

| Reacción adversa                       | Régimen de dosificación                                                          |       |                                                                                  |       |                                                                           |       |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                        | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>1,5 mg/kg al día<br>subcutáneamente<br>n = 298<br>% |       | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>1 mg/kg cada 12h<br>subcutáneamente<br>n = 559<br>% |       | <u>Heparina</u><br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n = 544<br>% |       |
|                                        | Severo                                                                           | Total | Severo                                                                           | Total | Severo                                                                    | Total |
| Hemorragia en el lugar de la inyección | 0                                                                                | 5     | 0                                                                                | 3     | <1                                                                        | <1    |
| Dolor en el lugar de la inyección      | 0                                                                                | 2     | 0                                                                                | 2     | 0                                                                         | 0     |
| Hematuria                              | 0                                                                                | 2     | 0                                                                                | <1    | <1                                                                        | 2     |

**Eventos adversos en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q**

Los eventos clínicos no hemorrágicos relacionados con la terapia de Enoxaparina Sódica ocurrieron con una incidencia de  $\leq 1\%$ .

Los episodios hemorrágicos no graves, principalmente equimosis y hematomas en el lugar de la inyección, se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica subcutáneo que en pacientes tratados con heparina intravenosa.

A continuación, se proporcionan eventos adversos graves con Enoxaparina Sódica o heparina en un ensayo clínico en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q que ocurrieron a una tasa de al menos 0.5% en el grupo de Enoxaparina Sódica (ver Tabla 12).

**Tabla 12: Eventos adversos graves que ocurren con una incidencia  $\geq 0,5\%$  en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q**

| Acontecimiento adverso | Régimen de dosificación                                                                  |                                                                              |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>1 mg / kg cada 12 h<br>subcutáneamente<br>n = 1578<br>n (%) | <u>Heparina</u><br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n=1529<br>n (%) |
| Fibrilación auricular  | 11 (0.70)                                                                                | 3 (0.20)                                                                     |
| Fibrilación auricular  | 15 (0.95)                                                                                | 11 (0.72)                                                                    |
| Edema pulmonar         | 11 (0.70)                                                                                | 11 (0.72)                                                                    |
| Neumonía               | 13 (0.82)                                                                                | 9 (0.59)                                                                     |

**Reacciones adversas en pacientes tratados con Enoxaparina Sódica con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

En un ensayo clínico en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se produjo trombocitopenia a una tasa del 1,5%.

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Enoxaparina Sódica. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Ha habido informes de formación de hematoma epidural o espinal con el uso simultáneo de Enoxaparina Sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. A la mayoría de los pacientes se les colocó un catéter epidural permanente posoperatorio para analgesia o recibieron medicamentos adicionales que afectan la hemostasia, como los AINE. Muchos de los hematomas epidurales o espinales causaron lesiones neurológicas, incluida la parálisis permanente o a largo plazo.

Reacciones locales en el lugar de la inyección (por ejemplo, nódulos, inflamación, supuración), reacciones alérgicas sistémicas (por ejemplo, prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock), erupción vesiculobullosa, casos de hipersensibilidad vasculitis cutánea, púrpura, necrosis de la piel en el lugar de la inyección o lejos del lugar de la inyección), trombocitosis y trombocitopenia con trombosis [consulte Advertencias y precauciones.

Se han notificado casos de hiperpotasemia. La mayoría de estos informes se produjeron en pacientes que también tenían afecciones que tienden al desarrollo de hiperpotasemia (p. Ej., Disfunción renal, fármacos ahorradores de potasio concomitantes, administración de potasio, hematoma en los tejidos corporales). También se han notificado casos muy raros de hiperlipidemia, con un caso de hiperlipidemia, con hipertrigliceridemia marcada, informado en una mujer embarazada diabética; no se ha determinado la causalidad.

Se han notificado casos de cefalea, anemia hemorrágica, eosinofilia, alopecia, lesión hepática hepatocelular y colestásica.

También se ha informado de osteoporosis después de una terapia a largo plazo.

## **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al área de farmacovigilancia de Unimed del Perú S.A.: [farmacovigilancia@unimed.com.pe](mailto:farmacovigilancia@unimed.com.pe) y/o al teléfono 6115500.

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Siempre que sea posible, los agentes que pueden aumentar el riesgo de hemorragia deben suspenderse antes de iniciar la terapia con Enoxaparina Sódica. Estos agentes incluyen medicamentos como: anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, incluido ácido acetilsalicílico, salicilatos, AINE (incluido ketorolaco trometamina), dipiridamol o sulfpirazona. Si la coadministración es esencial, realice un estrecho seguimiento clínico y de laboratorio [consulte Advertencias y precauciones].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

### **Resumen de riesgo**

Se observó transferencia placentaria de enoxaparina en los estudios con animales. Los datos en humanos de un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó 693 nacidos vivos, sugieren que la enoxaparina no aumenta el riesgo de anomalías importantes del desarrollo (ver Datos). Según datos de animales, no se prevé que Enoxaparina Sódica aumente el riesgo de anomalías importantes del desarrollo (ver Datos).

Los resultados adversos en el embarazo ocurren independientemente de la salud de la madre o del uso de medicamentos.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

### **Consideraciones clínicas**

El embarazo por sí solo confiere un mayor riesgo de tromboembolismo que es incluso mayor para las mujeres con enfermedad tromboembólica y ciertas condiciones de embarazo de alto riesgo. Si bien no se ha estudiado adecuadamente, las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un riesgo aún mayor de trombosis [consulte Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas]. Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica, incluidas aquellas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas y aquellas con trombofilias heredadas o adquiridas, tienen un mayor riesgo de otras complicaciones maternas y pérdida fetal independientemente del tipo de anticoagulante utilizado.

Todos los pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, tienen riesgo de hemorragia. Las mujeres embarazadas que reciben Enoxaparina Sódica deben ser monitoreadas cuidadosamente para detectar evidencia de sangrado o anticoagulación excesiva. La consideración del uso de un anticoagulante de acción más corta debe abordarse específicamente como enfoques de administración [ver Advertencia en el recuadro]. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio y puede provocar la muerte de la madre y/o el feto. Las mujeres embarazadas deben ser informadas del peligro potencial para el feto y la madre si se administra Enoxaparina Sódica durante el embarazo.

Se desconoce si el control de la actividad anti-Factor Xa y el ajuste de la dosis (por peso o actividad anti-Factor Xa) de Enoxaparina Sódica afectan la seguridad y eficacia del fármaco durante el embarazo.

### **Datos**

#### **Datos humanos**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Un estudio retrospectivo revisó los registros de 604 mujeres que usaron Enoxaparina Sódica durante el embarazo. Un total de 624 embarazos dieron como resultado 693 nacimientos vivos. Hubo 72 eventos hemorrágicos (11 graves) en 63 mujeres. Hubo 14 casos de hemorragia neonatal. Las principales anomalías congénitas en los nacidos vivos ocurrieron a tasas (2,5%) similares a las tasas de referencia.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de muerte fetal cuando las mujeres embarazadas recibieron Enoxaparina Sódica.

No se ha determinado la causalidad de estos casos. Los datos insuficientes, la enfermedad de base y la posibilidad de una anticoagulación inadecuada complican la evaluación de estos casos. Se ha realizado un estudio clínico con Enoxaparina Sódica en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas [consulte Advertencias y precauciones].

### **Datos de animales**

Se han realizado estudios de teratología en ratas y conejas preñadas a dosis subcutáneas de enoxaparina hasta 15 veces la dosis humana recomendada (en comparación con 2 mg/kg como dosis diaria máxima recomendada). No hubo evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad debido a enoxaparina. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

### **8.2 Lactancia**

#### **Resumen de riesgo**

Se desconoce si Enoxaparina Sódica se excreta en la leche materna. En ratas lactantes, el paso de enoxaparina o sus metabolitos en la leche es muy limitado. No hay información disponible sobre el efecto de la enoxaparina o sus metabolitos en el niño amamantado o sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Enoxaparina Sódica y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado por Enoxaparina Sódica o por la afección materna subyacente.

### **8.3 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enoxaparina Sódica en pacientes pediátricos. Enoxaparina Sódica no está aprobado para su uso en recién nacidos o bebés.

### **8.4 Uso geriátrico**

#### **Prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía de cadera, rodilla y abdomen; Tratamiento de la trombosis venosa profunda, prevención de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q**

Más de 2800 pacientes, de 65 años o más, han recibido Enoxaparina Sódica en ensayos clínicos. La eficacia de Enoxaparina Sódica en pacientes geriátricos ( $\geq 65$  años) fue similar a la observada en pacientes más jóvenes ( $< 65$  años). La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes cuando se emplearon dosis de Enoxaparina Sódica de 30 mg cada 12 horas o 40 mg una vez al día. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes cuando se administró Enoxaparina Sódica en dosis de 1,5 mg/kg una vez al día o 1 mg/kg cada 12 horas. El riesgo de hemorragia asociada a Enoxaparina Sódica aumenta con la edad. Los eventos adversos graves aumentaron con la edad en los pacientes que recibieron Enoxaparina Sódica. Otra experiencia clínica (incluida la vigilancia posterior a la comercialización y los informes bibliográficos) no ha revelado diferencias adicionales en la seguridad de Enoxaparina Sódica entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Se recomienda prestar especial atención a los intervalos de dosificación y los medicamentos concomitantes (especialmente los medicamentos antiplaquetarios). Enoxaparina Sódica debe usarse con precaución en pacientes geriátricos que puedan presentar una eliminación retardada de enoxaparina. Se debe considerar la monitorización de pacientes geriátricos con bajo peso corporal ( $< 45$  kg) y aquellos predispuestos a una función renal disminuida [consulte Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

#### **Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

En el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, no hubo evidencia de diferencia en la eficacia entre pacientes  $\geq 75$  años ( $n = 1241$ ) y pacientes menores de 75 años ( $n = 9015$ ). Los pacientes de 75 años o más no recibieron un bolo intravenoso de 30 mg antes del régimen de dosificación normal y se les ajustó la dosis subcutánea a 0,75 mg/kg cada 12 horas [consulte Posología y administración]. La incidencia de

complicaciones hemorrágicas fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con pacientes más jóvenes ( $< 65$  años).

### **8.5 Pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**

El uso de Enoxaparina Sódica no se ha estudiado adecuadamente para la tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas y no se ha estudiado adecuadamente para su uso a largo plazo en esta población de pacientes. Se han notificado casos aislados de trombosis de válvulas cardíacas protésicas en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas que recibieron Enoxaparina Sódica para tromboprofilaxis. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en las que la trombosis provocó muertes maternas y fetales. Los datos insuficientes, la enfermedad de base y la posibilidad de una anticoagulación inadecuada complican la evaluación de estos casos. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo [consulte Advertencias y precauciones].

### **8.6 Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, hay un aumento en la exposición a enoxaparina sódica. Todos estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de hemorragia. Debido a que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), se recomienda un ajuste de dosis para los rangos de dosis terapéuticos y profilácticos. No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a  $< 50$  ml/min y aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min [consulte Posología y administración y Farmacología clínica]. En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con Enoxaparina Sódica se ha asociado con el desarrollo de hiperpotasemia [consulte Reacciones adversas].

### **8.7 Pacientes de bajo peso**

Se ha observado un aumento en la exposición de enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso ( $< 45$  kg) y hombres de bajo peso ( $< 57$  kg). Observe con frecuencia a los pacientes con bajo peso para detectar signos y síntomas de hemorragia [consulte Farmacología clínica].

### **8.8 Pacientes obesos**

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de las dosis profilácticas de Enoxaparina Sódica en pacientes obesos ( $IMC > 30$  kg/m<sup>2</sup>) no se ha determinado completamente y no existe consenso para el ajuste de la dosis. Observe atentamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

## **10 SOBREDOSIS**

La sobredosis accidental después de la administración de Enoxaparina Sódica puede provocar complicaciones hemorrágicas.

Enoxaparina Sódica inyectado puede neutralizarse en gran medida mediante la inyección intravenosa lenta de sulfato de protamina (solución al 1%). La dosis de sulfato de protamina debe ser igual a la dosis de Enoxaparina Sódica inyectada: se debe administrar 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar 1 mg de Enoxaparina Sódica, si Enoxaparina Sódica se administró en las 8 horas anteriores. Se puede administrar una infusión de 0,5 mg de protamina por 1 mg de Enoxaparina Sódica si Enoxaparina Sódica se administró más de 8 horas antes de la administración de protamina, o si se ha determinado que se requiere una segunda dosis de protamina. La segunda infusión de 0,5 mg de sulfato de protamina por 1 mg de Enoxaparina Sódica puede administrarse si el aPTT medido 2 a 4 horas después de la primera infusión permanece prolongado.

Si han transcurrido al menos 12 horas desde la última inyección de Enoxaparina Sódica, es posible que no se requiera la administración de protamina; sin embargo, incluso con dosis más altas de protamina, el aPTT puede permanecer más prolongado que después de la administración de heparina. En todos los casos, la actividad anti-Factor Xa nunca se neutraliza completamente (máximo alrededor del 60%). Se debe tener especial cuidado para evitar una sobredosis con sulfato de protamina. La administración de sulfato de protamina puede causar reacciones anafilactoides y hipotensivas graves.

Debido a que se han notificado reacciones mortales, a menudo parecidas a la anafilaxia, con el sulfato de protamina, sólo se debe administrar cuando se dispone de técnicas de reanimación y tratamiento del shock anafiláctico. Para obtener información adicional, consulte el etiquetado de los productos de inyección de sulfato de protamina.

## **11 DESCRIPCIÓN**

Enoxaparina Sódica es una solución acuosa estéril que contiene enoxaparina sódica, una heparina de bajo peso molecular.

El pH de la inyección es de 5,5 a 7,5.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular que tiene propiedades antitrombóticas.

### **12.2 Farmacodinámica**

En los seres humanos, la enoxaparina administrada a una dosis de 1,5 mg/kg por vía subcutánea se caracteriza por una mayor proporción de actividad anti-Factor Xa a anti-Factor IIa (media  $\pm$  DE, 14,0  $\pm$  3,1) (basado en áreas bajo actividad anti-Factor versus curvas de tiempo) en comparación con las proporciones observadas para la heparina (media  $\pm$  DE, 1,22  $\pm$  0,13). Se observaron aumentos de hasta 1,8 veces los valores de control en el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). La enoxaparina a una dosis de 1 mg/kg (concentración de 100 mg/ml), administrada por vía subcutánea cada 12 horas a pacientes en un ensayo clínico grande, dio como resultado valores de TTPa de 45 segundos o menos en la mayoría de los pacientes (n = 1607). Un bolo intravenoso de 30 mg seguido inmediatamente de una administración subcutánea de 1 mg / kg dio como resultado valores de TTPa post-inyección de 50 segundos. El valor medio de prolongación del aPTT en el día 1 fue aproximadamente un 16% más alto que en el día 4.

### **12.3 Farmacocinética**

#### **Absorción**

Se realizaron ensayos farmacocinéticos con la formulación de 100 mg/ml. Las actividades máximas anti-Factor Xa y anti-trombina (anti-Factor IIa) ocurren de 3 a 5 horas después de la inyección subcutánea de enoxaparina.

La actividad máxima media del anti-factor Xa fue de 0,16 UI/ml (1,58 mcg/ml) y 0,38 UI/ml (3,83 mcg/ml) después de las dosis subcutáneas de 20 mg y 40 mg clínicamente probadas, respectivamente. La actividad anti-factor Xa pico media (n = 46) fue de 1,1 UI/ml en estado estacionario en pacientes con angina inestable que recibieron 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas durante 14 días. La biodisponibilidad absoluta media de enoxaparina, después de 1,5 mg/kg administrados por vía subcutánea, basada en la actividad anti-factor Xa es aproximadamente del 100% en sujetos sanos.

Un bolo intravenoso de 30 mg seguido inmediatamente de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas proporcionó niveles máximos iniciales de anti-factor Xa de 1,16 UI/ml (n = 16) y una exposición promedio correspondiente al 84% de los niveles en estado estacionario. El estado estacionario se alcanza el segundo día de tratamiento.

La farmacocinética de la enoxaparina parece ser lineal sobre los rangos de dosis recomendados [consulte Posología y administración (2)]. Después de la administración subcutánea repetida de 40 mg una vez al día y regímenes de 1,5 mg/kg una vez al día en voluntarios sanos, el estado de equilibrio se alcanza el día 2 con una relación de exposición promedio aproximadamente un 15% más alta que después de una dosis única. Los niveles de actividad de enoxaparina en estado estacionario están bien predichos por la farmacocinética de dosis única. Después de la administración subcutánea repetida del régimen de 1 mg/kg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanza a partir del día 4 con una exposición media aproximadamente un 65% más alta que después de una dosis única y niveles medios máximos y mínimos de aproximadamente 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente. Según la farmacocinética de enoxaparina sódica, se espera esta diferencia en el estado de equilibrio y dentro del rango terapéutico.

Aunque no se ha estudiado clínicamente, se prevé que la concentración de enoxaparina sódica de 150 mg/ml produzca actividades anticoagulantes similares a las de las concentraciones de 100 mg/ml y 200 mg/ml con la misma dosis de enoxaparina. Cuando se administró una inyección subcutánea diaria de 1,5 mg/kg de enoxaparina sódica a 25 hombres y mujeres sanos utilizando una concentración de 100 mg/ml o 200 mg/ml, se obtuvieron los siguientes perfiles farmacocinéticos (ver Tabla 13).

**Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos después de 5 días de dosis subcutáneas una vez al día de 1,5 mg/kg de enoxaparina sódica con concentraciones de 100 mg/ml o 200 mg/ml**

|                                             | Concentración | Anti-Xa       | Anti-IIa     | Herpes t    | aPTT      |
|---------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| <b>A max</b><br>(UI/mL o Δ segundo)         | 100 mg/mL     | 1.37 (±0.23)  | 0.23 (±0.05) | 105 (±17)   | 19 (±5)   |
|                                             | 200 mg/mL     | 1.45 (±0.22)  | 1.45 (±0.22) | 111 (±17)   | 22 (±7)   |
|                                             | 90% CI        | 102%– 110%    |              | 102%– 111%  |           |
| <b>T max<sup>†</sup></b> (h)                | 100 mg/mL     | 3 (2–6)       | 4 (2–5)      | 2.5 (2–4.5) | 3 (2–4.5) |
|                                             | 200 mg/mL     | 3.5 (2–6)     | 4.5 (2.5–6)  | 3.3 (2–5)   | 3 (2–5)   |
| <b>AUC (ss)</b><br>(h*IU/mL o h* Δ segundo) | 100 mg/mL     | 14.26 (±2.93) | 1.54 (±0.61) | 1321 (±219) |           |
|                                             | 200 mg/mL     | 15.43 (±2.96) | 1.77 (±0.67) | 1401 (±227) |           |
|                                             | 90% CI        | 105%– 112%    |              | 103%– 109%  |           |

\* Medias ± DE en el día 5 e intervalo de confianza (IC) del 90% de la razón

† Mediana (rango)

### **Distribución**

El volumen de distribución de la actividad anti-Factor Xa es de aproximadamente 4,3 L.

### **Eliminación**

Después de la administración intravenosa, el aclaramiento corporal total de enoxaparina es de 26 ml/min. Después de la dosificación intravenosa de enoxaparina marcada con el emisor gamma, se recuperó Tc en orina en 24 horas del 40% de la radiactividad y del 8 al 20% de la actividad anti-Factor Xa. La semivida de eliminación basada en la actividad anti-Factor Xa fue de 4,5 horas después de una única dosis subcutánea hasta aproximadamente 7 horas después de la dosificación repetida.

Persiste una actividad anti-factor Xa significativa en el plasma durante aproximadamente 12 horas después de una dosis subcutánea de 40 mg una vez al día.

Después de la administración subcutánea, el aclaramiento aparente (CL/F) de enoxaparina es de aproximadamente 15 ml/min.

### **Metabolismo**

La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización a especies de menor peso molecular con una potencia biológica muy reducida. El aclaramiento renal de los fragmentos activos representa aproximadamente el 10%

de la dosis administrada y la excreción renal total de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

### **Poblaciones especiales**

#### **Género**

El aclaramiento aparente y el valor de A derivado de los valores de anti-factor Xa después de una dosis subcutánea única (40 mg y 60 mg) fueron ligeramente más altos en hombres que en mujeres. La fuente de la diferencia de género en estos parámetros no se ha identificado de manera concluyente; sin embargo, el peso corporal puede ser un factor contribuyente

#### **Geriátrico**

El aclaramiento aparente y el valor de A derivado de los valores de anti-factor Xa después de la administración subcutánea única y múltiple en sujetos geriátricos fueron cercanos a los observados en sujetos jóvenes. Después de una dosis subcutánea de 40 mg de enoxaparina una vez al día, el área media del día 10 bajo la curva de actividad frente al tiempo (AUC) del anti-factor Xa fue aproximadamente un 15% mayor que el valor medio del AUC del día 1 [consulte Posología y administración y Uso en poblaciones específicas].

#### **Insuficiencia renal**

Se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento plasmático del anti-factor Xa y el aclaramiento de creatinina en el estado estacionario, lo que indica una disminución del aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con función renal reducida. La exposición al anti-factor Xa representada por el AUC, en estado estacionario, aumenta marginalmente en pacientes con aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min y pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a <50 ml/min después de dosis subcutáneas repetidas de 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado estacionario aumenta significativamente en un promedio de 65% después de dosis subcutáneas repetidas de 40 mg una vez al día [consulte Posología y administración y Uso en casos específicos Poblaciones].

#### **Hemodiálisis**

En un único estudio, la tasa de eliminación pareció similar, pero el AUC fue dos veces mayor que en la población de control, después de una única dosis intravenosa de 0,25 o 0,5 mg/kg.

#### **Deterioro hepático**

No se han realizado estudios con Enoxaparina Sódica en pacientes con insuficiencia hepática y se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática en la exposición a enoxaparina.

#### **Peso**

Después de la administración subcutánea repetida de 1,5 mg/kg una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Factor Xa es ligeramente superior en el estado estacionario en voluntarios sanos obesos (IMC 30-48 kg/m) en comparación con los sujetos de control no obesos, mientras que A es no aumentado.

Cuando se administró una dosis no ajustada por peso, se encontró después de una dosis única subcutánea de 40 mg, que la exposición al anti-Factor Xa es 52% mayor en mujeres de bajo peso (<45 kg) y 27% mayor en mujeres de bajo peso. hombres (<57 kg) en comparación con sujetos con control de peso normal [consulte Uso en poblaciones específicas].

### **Interacción farmacocinética**

No se observó interacción farmacocinética entre Enoxaparina Sódica y trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la enoxaparina. La enoxaparina no fue mutagénica en las pruebas in vitro, incluida la prueba de Ames, la prueba de mutación directa de células de linfoma de ratón y la prueba de aberración cromosómica de linfocitos humanos, y la prueba de aberración cromosómica de médula ósea de rata in vivo. Se encontró que la enoxaparina no tiene ningún efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho y hembras en dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día o 141 mg/m/día. La dosis máxima en humanos en los ensayos clínicos fue de 2,0 mg/kg/día o 78 mg/m/día (para un peso corporal medio de 70 kg, una altura de 170 cm y una superficie corporal de 1,8 m).

#### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Una sola dosis subcutánea de 46,4 mg/kg de enoxaparina fue letal para las ratas. Los síntomas de toxicidad aguda fueron ataxia, disminución de la motilidad, disnea, cianosis y coma.

#### 13.3 Toxicología reproductiva y del desarrollo

Se han realizado estudios de teratología en ratas y conejas preñadas a dosis subcutáneas de enoxaparina de hasta 30 mg/kg/días correspondientes a 211 mg/m/día y 410 mg/m/día en ratas y conejos respectivamente. No hubo evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad debido a enoxaparina.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas

Los pacientes de cirugía abdominal en riesgo incluyen aquellos que son mayores de 40 años, obesos, sometidos a cirugía bajo anestesia general que dura más de 30 minutos o que tienen factores de riesgo adicionales como malignidad o antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP).

En un estudio doble ciego de grupos paralelos de pacientes sometidas a cirugía electiva de cáncer del tracto gastrointestinal, urológico o ginecológico, se inscribió en el estudio un total de 1116 pacientes y se trató a 1115 pacientes. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 32 y 97 años (edad media 67 años) con un 52,7% de hombres y un 47,3% de mujeres. Los pacientes eran 98% caucásicos, 1,1% negros, 0,4% asiáticos y 0,4% otros.

Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea, administrada una vez al día, comenzando 2 horas antes de la cirugía y continuando durante un máximo de 12 días después de la cirugía, fue comparable a la heparina 5000 U cada 8 horas por vía subcutánea para reducir el riesgo de TVP. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 14).

**Tabla 14: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de trombosis venosa profunda tras cirugía abdominal**

| Indicación | Régimen de dosificación                                               |                                                                |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|            | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | <u>Heparina</u><br>5000 U cada 8 h<br>subcutáneamente<br>n (%) |

|                                                   |                                 |                                |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Todos los pacientes tratados de cirugía abdominal | 555 (100)                       | 560 (100)                      |
| Fallos del tratamiento                            |                                 |                                |
| TEV* total (%)                                    | 56 (10.1) (IC† del 95%: 8 a 13) | 63 (11.3) (IC del 95%: 9 a 14) |
| Sólo TVP (%)                                      | 54 (9.7) (IC del 95%: 7 a 12)   | 61 (10.9) (IC del 95%: 8 a 13) |

\* TEV = eventos tromboembólicos venosos que incluyeron TVP, EP y muerte considerada de origen tromboembólico

† CI = intervalo de confianza

En un segundo estudio doble ciego de grupos paralelos, se comparó Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea una vez al día con heparina 5000 U cada 8 horas por vía subcutánea en pacientes sometidos a cirugía colorrectal (un tercio con cáncer). Un total de 1347 pacientes fueron asignados al azar en el estudio y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 92 años (edad media 50,1 años) con 54,2% hombres y 45,8% mujeres. El tratamiento se inició aproximadamente 2 horas antes de la cirugía y continuó durante aproximadamente 7 a 10 días después de la cirugía. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 15).

**Tabla 15: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía colorrectal**

| Indicación                                          | Régimen de dosificación                                               |                                                                |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                     | <u>Enoxaparina Sódica</u><br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | <u>Heparina</u><br>5000 U cada 8 h<br>subcutáneamente<br>n (%) |
| Todos los pacientes tratados de cirugía colorrectal | 673 (100)                                                             | 674 (100)                                                      |
| Fallos del tratamiento                              |                                                                       |                                                                |
| TEV* total (%)                                      | 48 (7.1) (IC† del 95%: 5 a 9)                                         | 45 (6.7) (IC del 95%: 5 a 9)                                   |
| Sólo TVP (%)                                        | 47 (7.0) (IC del 95%: 5 a 9)                                          | 44 (6.5) (IC del 95%: 5 a 8)                                   |

\* TEV = eventos tromboembólicos venosos que incluyeron TVP, EP y muerte considerada de origen tromboembólico

† CI = intervalo de confianza

#### 14.2 Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

Se ha demostrado que Enoxaparina Sódica reduce el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) posoperatoria después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

En un estudio doble ciego, se comparó Enoxaparina Sódica 30 mg cada 12 horas por vía subcutánea con placebo en pacientes con reemplazo de cadera. Un total de 100 pacientes fueron asignados al azar en el estudio y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 41 y 84 años (edad media 67,1 años) con un 45% de hombres y un 55% de mujeres. Una vez establecida la hemostasia, el tratamiento se inició de 12 a 24 horas después de la cirugía y se continuó durante 10 a 14 días después de la cirugía. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 16).

**Tabla 16: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo de cadera**

| Indicación | Régimen de dosificación   |                |
|------------|---------------------------|----------------|
|            | <u>Enoxaparina Sódica</u> | <u>Placebo</u> |

|                                                      | <b>30 mg cada 12h<br/>subcutáneamente<br/>n (%)</b> | <b>cada 12 h<br/>subcutáneamente<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Todos los pacientes tratados con reemplazo de cadera | 50 (100)                                            | 50 (100)                                       |
| Fallos del tratamiento                               |                                                     |                                                |
| TVP total (%)                                        | 5 (10)*                                             | 23 (46)                                        |
| TVP proximal (%)                                     | 1 (2)†                                              | 11 (22)                                        |

\* valor de p versus placebo = 0,0002

† valor de p versus placebo = 0.0134

Un estudio multicéntrico, doble ciego, comparó tres regímenes de dosificación de Enoxaparina Sódica en pacientes con reemplazo de cadera. Se asignó al azar a un total de 572 pacientes en el estudio y se trató a 568 pacientes. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 31 y 88 años (edad media 64,7 años) con un 63% de hombres y un 37% de mujeres. Los pacientes eran 93% caucásicos, 6% negros, <1% asiáticos y 1% otros. El tratamiento se inició dentro de los dos días posteriores a la cirugía y se continuó durante 7 a 11 días después de la cirugía. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 17).

**Tabla 17: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo de cadera**

| <b>Indicación</b>                                    | <b>Régimen de dosificación</b>                    |                                                      |                                                   |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                      | <b>10 mg al día<br/>subcutáneamente<br/>n (%)</b> | <b>30 mg cada 12 h<br/>subcutáneamente<br/>n (%)</b> | <b>40 mg al día<br/>subcutáneamente<br/>n (%)</b> |
| Todos los pacientes tratados con reemplazo de cadera | 161 (100)                                         | 208 (100)                                            | 199 (100)                                         |
| Fallos del tratamiento                               |                                                   |                                                      |                                                   |
| TVP total (%)                                        | 40 (25)                                           | 22 (11)*                                             | 27 (14)                                           |
| TVP proximal (%)                                     | 17 (11)                                           | 8 (4)†                                               | 9 (5)                                             |

\* Valor de p versus Enoxaparina Sódica 10 mg una vez al día = 0,0008

† Valor de p versus Enoxaparina Sódica 10 mg una vez al día = 0.0168

No hubo diferencias significativas entre los regímenes de 30 mg cada 12 horas y 40 mg una vez al día.

En un estudio doble ciego, se comparó Enoxaparina Sódica 30 mg cada 12 horas por vía subcutánea con placebo en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla. Un total de 132 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y 131 pacientes fueron tratados, de los cuales 99 se sometieron a una artroplastia total de rodilla y 32 a una artroplastia unicompartmental de rodilla o una osteotomía tibial. Los 99 pacientes con artroplastia total de rodilla tenían entre 42 y 85 años (edad media 70,2 años) con un 36,4% de hombres y un 63,6% de mujeres. Una vez establecida la hemostasia, el tratamiento se inició de 12 a 24 horas después de la cirugía y se continuó hasta 15 días después de la cirugía. La incidencia de TVP proximal y total después de la cirugía fue significativamente menor para Enoxaparina Sódica en comparación con placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 18).

**Tabla 18: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo total de rodilla**

| <b>Indicación</b> | <b>Régimen de dosificación</b>                                   |                                                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                   | <b>Enoxaparina Sódica<br/>30 mg cada 12h<br/>subcutáneamente</b> | <b>Placebo<br/>cada 12 h<br/>subcutáneamente</b> |

|                                                             | n (%)                         | n (%)                         |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Todos los pacientes tratados con reemplazo total de rodilla | 47 (100)                      | 52 (100)                      |
| Fallos del tratamiento                                      |                               |                               |
| TVP total (%)                                               | 5 (11)* (IC† del 95%: 1 a 21) | 32 (62) (IC del 95%: 47 a 76) |
| TVP proximal (%)                                            | 0 (0)‡ (95% CL§ superior: 5)  | 7 (13) (IC del 95%: 3 a 24)   |

\* valor de p versus placebo = 0,0001

† CI = intervalo de confianza

‡ valor de p versus placebo = 0.013

§ CL = límite de confianza

Además, en un ensayo clínico aleatorizado, de grupo paralelo, abierto, se comparó Enoxaparina Sódica 30 mg cada 12 horas por vía subcutánea en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla con 5000 U de heparina cada 8 horas por vía subcutánea. Un total de 453 pacientes fueron asignados al azar en el estudio y todos fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 38 y 90 años (edad media 68,5 años) con un 43,7% de hombres y un 56,3% de mujeres. Los pacientes eran 92,5% caucásicos, 5,3% negros y 0,6% otros. El tratamiento se inició después de la cirugía y continuó hasta 14 días. La incidencia de trombosis venosa profunda fue menor para Enoxaparina Sódica en comparación con la heparina.

Profilaxis extendida de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo de cadera: en un estudio de profilaxis extendida para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, los pacientes fueron tratados, mientras estaban hospitalizados, con Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea, iniciado hasta 12 horas antes de la cirugía para la profilaxis posoperatoria. TVP. Al final del período perioperatorio, a todos los pacientes se les realizó una venografía bilateral. En un diseño doble ciego, los pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa se asignaron al azar a un régimen posterior al alta de Enoxaparina Sódica 40 mg (n = 90) una vez al día por vía subcutánea o placebo (n = 89) durante 3 semanas. Un total de 179 pacientes fueron aleatorizados en la fase doble ciego del estudio y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 47 y 87 años (edad media 69,4 años) con un 57% de hombres y un 43% de mujeres. En esta población de pacientes, la incidencia de TVP durante la profilaxis prolongada fue significativamente menor para Enoxaparina Sódica en comparación con placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 19).

**Tabla 19: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis extendida de la trombosis venosa profunda después de la cirugía de reemplazo de cadera**

| Indicación (posterior al alta)                        | Régimen de dosificación posterior a la descarga                |                                               |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                       | Enoxaparina Sódica<br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | Placebo<br>diario<br>subcutáneamente<br>n (%) |
| Todos los pacientes tratados con profilaxis extendida | 90 (100)                                                       | 89 (100)                                      |
| Fallos del tratamiento                                |                                                                |                                               |
| TVP total (%)                                         | 6 (7)* (IC† del 95%: 3 a 14)                                   | 18 (20) (IC del 95%: 12 a 30)                 |
| TVP proximal (%)                                      | 5 (6)‡ (IC del 95%: 2 a 13 )                                   | 7 (8) (IC del 95%: 3 a 16)                    |

\* valor de p versus placebo = 0,008

† CI = intervalo de confianza

‡ valor de p versus placebo = 0,537

En un segundo estudio, los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera fueron tratados, mientras estaban hospitalizados, con Enoxaparina Sódica 40 mg por vía subcutánea, iniciado hasta 12 horas antes de la cirugía. Todos los pacientes fueron examinados en busca de signos y síntomas clínicos de enfermedad tromboembólica venosa (TEV). En un diseño doble ciego, los pacientes sin signos clínicos y síntomas de enfermedad de TEV se asignaron al azar a un régimen posterior al alta de Enoxaparina Sódica 40 mg (n = 131) una vez al día por vía subcutánea o placebo (n = 131) durante 3 semanas. Un total de 262 pacientes fueron aleatorizados en la fase de estudio doble ciego y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 44 y 87 años (edad media 68,5 años) con un 43,1% de hombres y un 56,9% de mujeres. Al igual que en el primer estudio, la incidencia de TVP durante la profilaxis prolongada fue significativamente menor para Enoxaparina Sódica en comparación con el placebo, con una diferencia estadísticamente significativa tanto en la TVP total (Enoxaparina Sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34%]; p = 0,001) y TVP proximal (Enoxaparina Sódica 8 [6%] versus placebo 28 [21%]; p = <0,001).

### 14.3 Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, se comparó Enoxaparina Sódica 20 mg o 40 mg una vez al día por vía subcutánea con placebo en la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda (definida como la distancia a pie de <10 metros por ≤3 días). Este estudio incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada (que no requiera soporte ventilatorio); infección aguda (excluyendo choque séptico); o trastorno reumático agudo (dolor lumbar o ciático agudo, compresión vertebral [debido a osteoporosis o tumor], episodios artríticos agudos de las extremidades inferiores). Se inscribieron en el estudio un total de 1102 pacientes y se trató a 1073 pacientes. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 40 y 97 años (edad media 73 años) con proporciones iguales de hombres y mujeres. El tratamiento continuó durante un máximo de 14 días (duración media de 7 días). Cuando se administró en una dosis de 40 mg una vez al día por vía subcutánea, Enoxaparina Sódica redujo significativamente la incidencia de TVP en comparación con el placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 20).

**Tabla 20: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda**

| Indicación                                                        | Régimen de dosificación                                        |                                                                |                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                   | Enoxaparina Sódica<br>20 mg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | Enoxaparina Sódica<br>40 mg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | Placebo<br>n (%) |
| Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda | 351 (100)                                                      | 360 (100)                                                      | 362 (100)        |
| Fracaso del tratamiento*<br>TEV† total (%)                        | 43 (12.3)                                                      | 16 (4.4)                                                       | 43 (11.9)        |
| TVP total (%)                                                     | 43 (12.3)                                                      | 16 (4.4)                                                       | 43 (11.9)        |
| TVP proximal (%)                                                  | 13 (3.7)                                                       | 5 (1.4)                                                        | 14 (3.9)         |

\* Fracazos del tratamiento durante la terapia, entre los días 1 y 14

† TEV = eventos tromboembólicos venosos que incluyó TVP, EP y muerte considerada de origen tromboembólico

‡ CI = intervalo de confianza

Aproximadamente 3 meses después de la inscripción, la incidencia de tromboembolismo venoso permaneció más baja en el grupo de tratamiento con Enoxaparina Sódica 40 mg frente al grupo de tratamiento con placebo.

#### 14.4 Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar

En un estudio multicéntrico de grupos paralelos, 900 pacientes con trombosis venosa profunda aguda de las extremidades inferiores (TVP) con o sin embolia pulmonar (EP) fueron aleatorizados a un tratamiento hospitalario (en el hospital) de (i) Enoxaparina Sódica 1,5 mg/kg una vez al día por vía subcutánea, (ii) Enoxaparina Sódica 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea, o (iii) bolo intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de una infusión continua (administrada para lograr un aPTT de 55 a 85 segundos). Un total de 900 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 92 años (edad media 60,7 años) con 54,7% hombres y 45,3% mujeres. Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica (dosis ajustada según PT para lograr un índice de normalización internacional [INR] de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas posteriores al inicio de Enoxaparina Sódica o la terapia estándar con heparina y continuando durante 90 días. Se administró Enoxaparina Sódica o la terapia estándar con heparina durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el INR de warfarina sódica objetivo. Ambos regímenes de Enoxaparina Sódica fueron equivalentes a la terapia estándar con heparina para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente (TVP y/o EP). Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 21).

**Tabla 21: Eficacia de Enoxaparina Sódica en el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar**

| Indicación                                        | Régimen de dosificación*                                           |                                                                     |                                                             |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                   | Enoxaparina Sódica<br>1,5 mg/kg al día<br>subcutáneamente<br>n (%) | Enoxaparina Sódica<br>1 mg/kg cada 12 h<br>subcutáneamente<br>n (%) | Heparina<br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n (%) |
| Todos los pacientes tratados con TVP con o sin EP | 298 (100)                                                          | 312 (100)                                                           | 290 (100)                                                   |
| El resultado del paciente TEV† total (%)          | 13 (4.4) ‡                                                         | 9 (2.9) ‡                                                           | 12 (4.1)                                                    |
| Sólo TVP (%)                                      | 11 (3.7)                                                           | 7 (2.2)                                                             | 8 (2.8)                                                     |
| TVP proximal (%)                                  | 9 (3.0)                                                            | 6 (1.9)                                                             | 7 (2.4)                                                     |
| EP (%)                                            | 2 (0.7)                                                            | 2 (0.6)                                                             | 4 (1.4)                                                     |

\* Todos los pacientes también fueron tratados con warfarina sódica comenzando dentro de las 72 horas posteriores al tratamiento con Enoxaparina Sódica o con heparina estándar.

† TEV = evento tromboembólico venoso (TVP y / o EP)

‡ Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento para el TEV total fueron:

Enoxaparina Sódica una vez al día versus heparina (-3,0 a 3,5)

Enoxaparina Sódica cada 12 horas versus heparina (-4 .2 a 1.7)

De manera similar, en un estudio multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, los pacientes con TVP aguda proximal fueron asignados al azar a Enoxaparina Sódica o heparina. Los pacientes que no pudieron recibir terapia ambulatoria fueron excluidos del estudio. Los criterios de exclusión para pacientes ambulatorios incluyeron lo siguiente: incapacidad para recibir terapia

ambulatoria con heparina debido a condiciones comórbidas asociadas o potencial de incumplimiento e incapacidad para asistir a las visitas de seguimiento como paciente externo debido a la inaccesibilidad geográfica. Los pacientes elegibles podían ser tratados en el hospital, pero SÓLO a los pacientes de Enoxaparina Sódica se les permitió irse a casa para recibir terapia (72%). Un total de 501 pacientes fueron asignados al azar en el estudio y todos los pacientes fueron tratados.

Los pacientes tenían edades comprendidas entre 19 y 96 años (edad media 57,8 años) con un 60,5% de hombres y un 39,5% de mujeres.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a Enoxaparina Sódica 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea o heparina en bolo intravenoso (5000 UI) seguido de una infusión continua administrada para lograr un aPTT de 60 a 85 segundos (tratamiento hospitalario). Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica como se describe en el estudio anterior. Se administró Enoxaparina Sódica o la terapia estándar con heparina durante un mínimo de 5 días. Enoxaparina Sódica fue equivalente a la terapia estándar con heparina para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 22).

**Tabla 22: Eficacia de Enoxaparina Sódica en el tratamiento de la trombosis venosa profunda**

| Indicación                           | Régimen de dosificación*                                            |                                                            |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                      | Enoxaparina Sódica<br>1 mg/kg cada 12 h<br>subcutáneamente<br>n (%) | Placebo<br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n (%) |
| Todos los pacientes tratados con TVP | 247 (100)                                                           | 254 (100)                                                  |
| El resultado del paciente            |                                                                     |                                                            |
| TEV† total (%)                       | 13 (5.3)‡                                                           | 17 (6.7)                                                   |
| Sólo TVP (%)                         | 11 (4.5)                                                            | 14 (5.5)                                                   |
| TVP proximal (%)                     | 10 (4.0)                                                            | 12 (4.7)                                                   |
| EP (%)                               | 2 (0.8)                                                             | 3 (1.2)                                                    |

\* Todos los pacientes también fueron tratados con warfarina sódica a partir de la noche del segundo día de Enoxaparina Sódica o la terapia estándar con heparina.

† TEV = evento tromboembólico venoso (trombosis venosa profunda [TVP] y/o embolia pulmonar [EP]).

‡ Los intervalos de confianza del 95% para la diferencia de tratamiento para el TEV total fueron: Enoxaparina Sódica versus heparina (-5,6 a 2,7).

#### 14.5 Profilaxis de las complicaciones isquémicas en la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, los pacientes que recientemente experimentaron angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron asignados al azar a Enoxaparina Sódica 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea o heparina en bolo intravenoso (5000 U) seguido de una infusión continua (ajustada para lograr un aPTT de 55 a 85 segundos). Se inscribieron un total de 3171 pacientes en el estudio y se trataron 3107 pacientes. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 25 y 94 años (mediana de edad 64 años), con un 33,4% de pacientes mujeres y un 66,6% hombres. La raza se distribuyó de la siguiente manera: 89,8% caucásicos, 4,8% negros, 2,0% asiáticos y 3,5% otros. Todos los pacientes también fueron tratados con aspirina de 100 a 325 mg por día. El tratamiento se inició dentro de las 24 horas posteriores al evento y continuó hasta la estabilización clínica, los procedimientos de revascularización o el alta hospitalaria, con una duración máxima de 8 días de tratamiento. La incidencia combinada del criterio de valoración triple de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente fue menor para Enoxaparina Sódica en comparación con la terapia con heparina 14 días después del inicio del tratamiento. La menor incidencia del criterio de valoración triple se

mantuvo hasta 30 días después del inicio del tratamiento. Estos resultados se observaron en un análisis de pacientes tanto aleatorizados como tratados. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 23).

**Tabla 23: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de las complicaciones isquémicas en la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q (criterio de valoración combinado de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente)**

| Indicación                                                                              | Régimen de dosificación*                                           |                                                             | Reducción (%) | Valor p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------|
|                                                                                         | Enoxaparina Sódica<br>1 mg/kg cada 12h<br>subcutáneamente<br>n (%) | Heparina<br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n (%) |               |         |
| Todos los pacientes tratados con angina inestable y con infarto de miocardio sin onda Q | 1578 (100)                                                         | 1529 (100)                                                  |               |         |
| Punto de tiempo†                                                                        |                                                                    |                                                             |               |         |
| 48 horas                                                                                | 96 (6.1)                                                           | 112 (7.3)                                                   | 1.2           | 0.120   |
| 14 días                                                                                 | 261 (16.5)                                                         | 303 (19.8)                                                  | 3.3           | 0.017   |
| 30 días                                                                                 | 313 (19.8)                                                         | 358 (23.4)                                                  | 3.6           | 0.014   |

\* Todos los pacientes también fueron tratados con aspirina de 100 a 325 mg por día.

† Los momentos de evaluación son posteriores al inicio del tratamiento. La terapia continuó durante un máximo de 8 días (duración media de 2,6 días).

La incidencia combinada de muerte o infarto de miocardio en todos los puntos temporales fue menor para Enoxaparina Sódica en comparación con la terapia estándar con heparina, pero no alcanzó significación estadística. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 24).

**Tabla 24: Eficacia de Enoxaparina Sódica en la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q (criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio)**

| Indicación                                                                              | Régimen de dosificación*                                           |                                                             | Reducción (%) | Valor p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|---------|
|                                                                                         | Enoxaparina Sódica<br>1 mg/kg cada 12h<br>subcutáneamente<br>n (%) | Heparina<br>Terapia intravenosa<br>ajustada a TTPa<br>n (%) |               |         |
| Todos los pacientes tratados con angina inestable y con infarto de miocardio sin onda Q | 1578 (100)                                                         | 1529 (100)                                                  |               |         |
| Punto de tiempo†                                                                        |                                                                    |                                                             |               |         |
| 48 horas                                                                                | 16 (1.0)                                                           | 20 (1.3)                                                    | 0.3           | 0.126   |
| 14 días                                                                                 | 76 (4.8)                                                           | 93 (6.1)                                                    | 1.3           | 0.115   |
| 30 días                                                                                 | 96 (6.1)                                                           | 118 (7.7)                                                   | 1.6           | 0.069   |

\* Todos los pacientes también fueron tratados con aspirina de 100 a 325 mg por día.

† Los momentos de evaluación son posteriores al inicio del tratamiento. La terapia continuó durante un máximo de 8 días (duración media de 2,6 días).

En una encuesta un año después del tratamiento, con información disponible para el 92% de los pacientes incluidos, la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio o angina

recurrente permaneció más baja para Enoxaparina Sódica frente a la heparina (32,0% frente a 35,7%).

Los procedimientos de revascularización urgente se realizaron con menos frecuencia en el grupo de Enoxaparina Sódica en comparación con el grupo de heparina, 6,3% en comparación con 8,2% a los 30 días ( $p = 0,047$ ).

#### **14.6 Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

En un estudio multicéntrico, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos, los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que debían ser hospitalizados dentro de las 6 horas posteriores al inicio y eran elegibles para recibir terapia fibrinolítica fueron aleatorizados en un Proporción 1:1 para recibir Enoxaparina Sódica o heparina no fraccionada.

La medicación del estudio se inició entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Se administró heparina no fraccionada comenzando con un bolo intravenoso de 60 U/kg (máximo 4000 U) y seguido de una infusión de 12 U/kg por hora (máximo inicial 1000 U por hora) que se ajustó para mantener un TTPa de 1,5 a 2 veces el valor de control. La infusión intravenosa debía administrarse durante al menos 48 horas. La estrategia de dosificación de Enoxaparina Sódica se ajustó según la edad y la función renal del paciente. Para los pacientes menores de 75 años, Enoxaparina Sódica se administró como un bolo intravenoso único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg seguida de una inyección subcutánea de 1 mg/kg cada 12 horas. Para los pacientes de al menos 75 años de edad, no se administró el bolo intravenoso y la dosis subcutánea se redujo a 0,75 mg/kg cada 12 horas. Para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado de menos de 30 ml por minuto), la dosis debía modificarse a 1 mg/kg cada 24 horas. Las inyecciones subcutáneas de Enoxaparina Sódica se administraron hasta el alta hospitalaria o durante un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero). La duración media del tratamiento con Enoxaparina Sódica fue de 6,6 días. La duración media del tratamiento con heparina no fraccionada fue de 54 horas.

Cuando se realizó una intervención coronaria percutánea durante el período de medicación del estudio, los pacientes recibieron apoyo antitrombótico con el fármaco del estudio enmascarado. Para los pacientes en Enoxaparina Sódica, la ICP debía realizarse con Enoxaparina Sódica (sin cambio) utilizando el régimen establecido en estudios anteriores, es decir, sin dosis adicionales, si la última administración subcutánea fue menos de 8 horas antes del inflado del balón, bolo intravenoso de 0,3 mg/kg Enoxaparina Sódica si la última administración subcutánea fue más de 8 horas antes del inflado del balón.

Todos los pacientes fueron tratados con aspirina durante un mínimo de 30 días. El 80% de los pacientes recibió un agente específico de fibrina (19% tenecteplasa, 5% reteplasa y 55% alteplasa) y el 20% recibió estreptoquinasa.

Entre 20.479 pacientes de la población ITT, la edad media fue de 60 años y el 76% eran varones. La distribución racial fue: 87% caucásicos, 9,8% asiáticos, 0,2% negros y 2,8% otros. La historia clínica incluyó infarto de miocardio previo (13%), hipertensión (44%), diabetes (15%) y evidencia angiográfica de CAD (5%).

La medicación concomitante incluyó aspirina (95%), betabloqueantes (86%), inhibidores de la ECA (78%), estatinas (70%) y clopidogrel (27%). El IM de entrada fue anterior en el 43%, no anterior en el 56% y ambos en el 1%.

La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte por cualquier causa o reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización. El seguimiento total fue de un año.

La tasa de la variable principal de eficacia (muerte o reinfarto de miocardio) fue del 9,9% en el grupo de Enoxaparina Sódica y del 12% en el grupo de heparina no fraccionada, una reducción del 17% en el riesgo relativo ( $p = 0,000003$ ) ver Tabla 25).

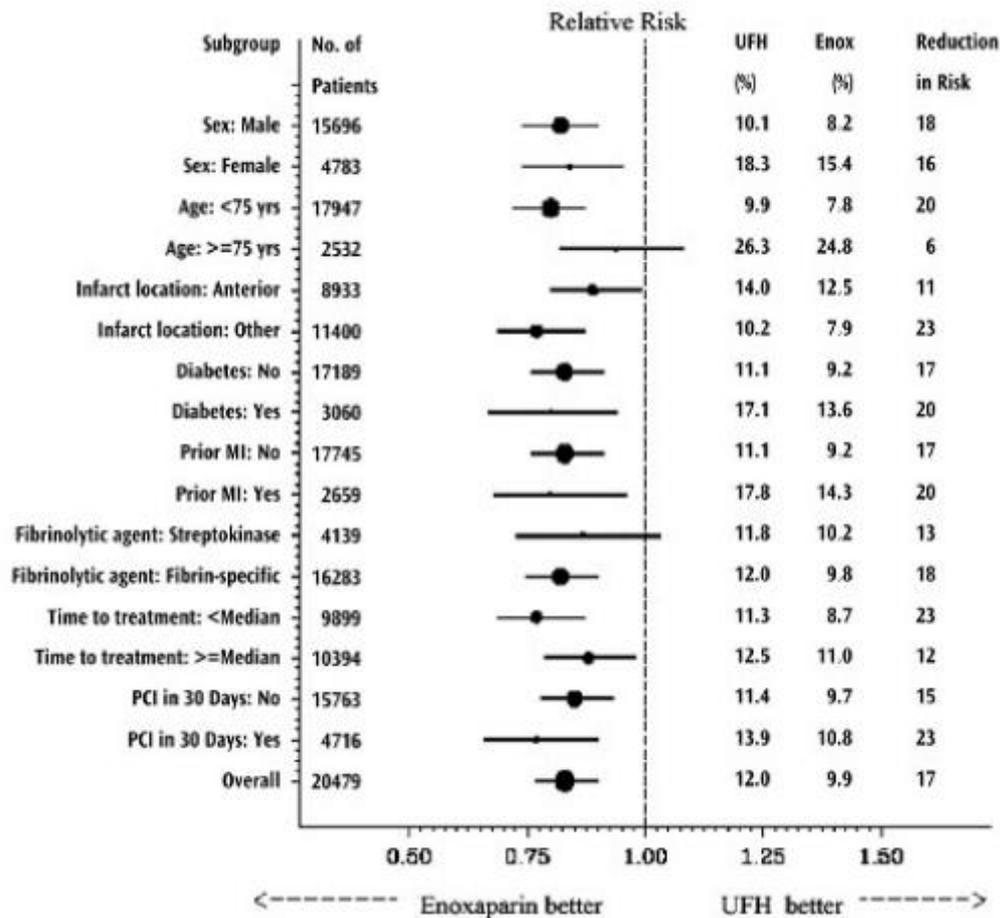
**Tabla 25: Eficacia de Enoxaparina Sódica en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

|                                                                                    | <b>Enoxaparina Sódica (N=10,256)</b> | <b>UFH (N=10,223)</b> | <b>Riesgo relativo (IC del 95%)</b> | <b>Valor p</b>  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Resultado a las 48 horas</b>                                                    |                                      |                       |                                     |                 |
|                                                                                    | <b>n (%)</b>                         | <b>n (%)</b>          |                                     |                 |
| Muerte o re-infarto de miocardio                                                   | 478 (4.7)                            | 531 (5.2)             | 0.90 (0.80 a 1.01)                  | 0.08            |
| Muerte                                                                             | 383 (3.7)                            | 390 (3.8)             | 0.98 (0.85 a 1.12)                  | 0.76            |
| Re-infarto de miocardio                                                            | 102 (1.0)                            | 156 (1.5)             | 0.65 (0.51 a 0.84)                  | <0.001          |
| Revascularización urgente                                                          | 74 (0.7)                             | 96 (0.9)              | 0.77 (0.57 a 1.04)                  | 0.09            |
| Muerte o re-infarto de miocardio o revascularización urgente                       | 548 (5.3)                            | 622 (6.1)             | 0.88 (0.79 a 0.98)                  | 0.02            |
| <b>Resultado a los 8 días</b>                                                      |                                      |                       |                                     |                 |
| Muerte o re-infarto de miocardio                                                   | 740 (7.2)                            | 954 (9.3)             | 0.77 (0.71 a 0.85)                  | <0.001          |
| Muerte                                                                             | 559 (5.5)                            | 605 (5.9)             | 0.92 (0.82 a 1.03)                  | 0.15            |
| Re-infarto de miocardio                                                            | 204 (2.0)                            | 379 (3.7)             | 0.54 (0.45 a 0.63)                  | <0.001          |
| Revascularización urgente                                                          | 145 (1.4)                            | 247 (2.4)             | 0.59 (0.48 a 0.72)                  | <0.001          |
| Muerte o re-infarto de miocardio o revascularización urgente                       | 874 (8.5)                            | 1181 (11.6)           | 0.74 (0.68 a 0.80)                  | <0.001          |
| <b>Resultado a los 30 días</b>                                                     |                                      |                       |                                     |                 |
| Criterio de valoración principal de la eficacia (muerte o re-infarto de miocardio) | <b>1017 (9.9)</b>                    | <b>1223 (12.0)</b>    | <b>0.83 (0.77 a 0.90)</b>           | <b>0.000003</b> |
| Muerte                                                                             | 708 (6.9)                            | 765 (7.5)             | 0.92 (0.84 a 1.02)                  | 0.11            |
| Re-infarto de miocardio                                                            | 352 (3.4)                            | 508 (5.0)             | 0.69 (0.60 a 0.79)                  | <0.001          |
| Revascularización urgente                                                          | 213 (2.1)                            | 286 (2.8)             | 0.74 (0.62 a 0.88)                  | <0.001          |
| Muerte o re-infarto de miocardio o revascularización urgente                       | 1199 (11.7)                          | 1479 (14.5)           | 0.81 (0.75 a 0.87)                  | <0.001          |

Nota: La revascularización urgente denota episodios de isquemia miocárdica recurrente (sin infarto) que llevan a la decisión clínica de realizar una revascularización coronaria durante la misma hospitalización. CI denota intervalos de confianza.

El efecto beneficioso de Enoxaparina Sódica en el criterio de valoración principal fue constante en todos los subgrupos clave, incluidos edad, sexo, ubicación del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, agente fibrinolítico administrado y tiempo hasta el tratamiento con el fármaco del estudio (ver Figura 1); sin embargo, es necesario interpretar estos análisis de subgrupos con precaución.

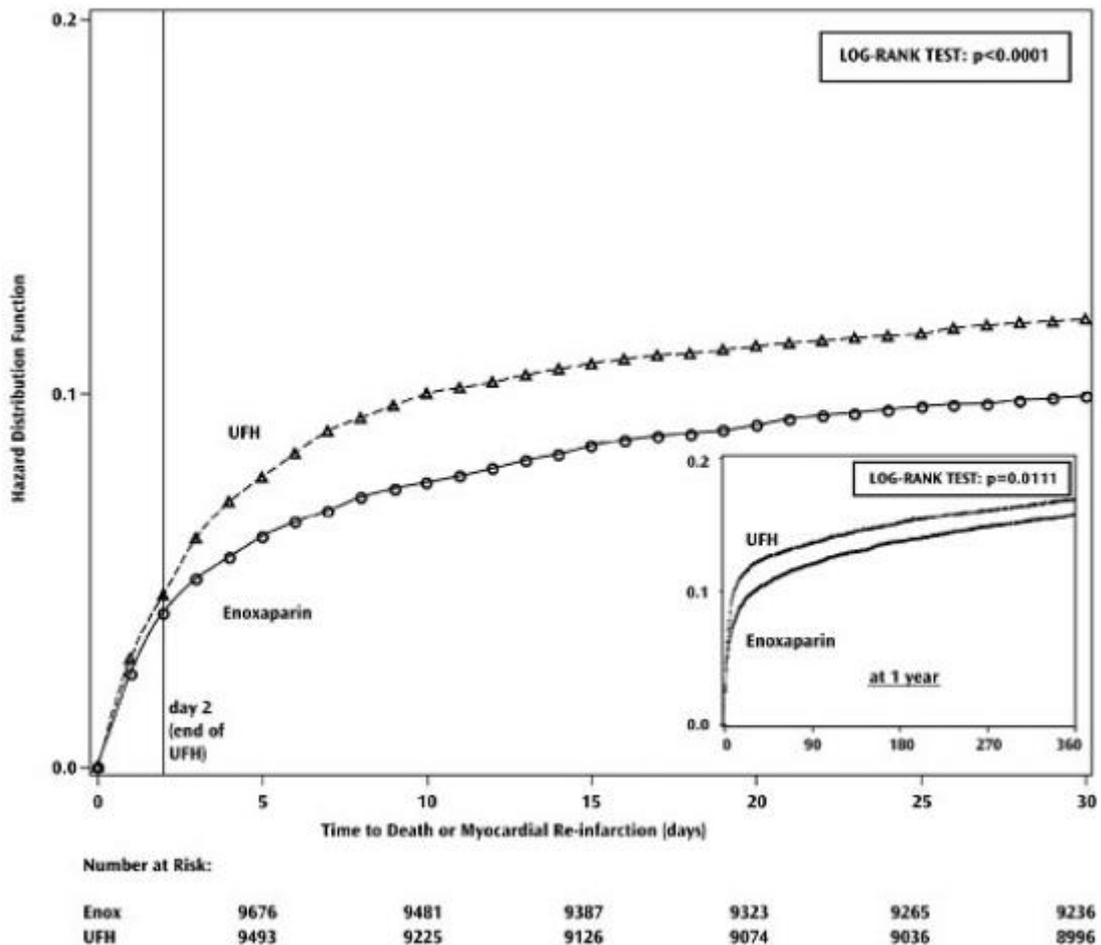
**Figura 1: Riesgos relativos y tasas absolutas de eventos para el criterio de valoración principal a los 30 días en varios subgrupos\***



\* La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte por cualquier causa o reinfarto de miocardio en los primeros 30 días. El efecto general del tratamiento de Enoxaparina Sódica en comparación con la heparina no fraccionada se muestra en la parte inferior de la figura. Para cada subgrupo, el círculo es proporcional al número y representa la estimación puntual del efecto del tratamiento y las líneas horizontales representan los intervalos de confianza del 95%. Los agentes fibrinolíticos específicos de fibrina incluyeron alteplasa, tenecteplasa y reteplasa. El tiempo hasta el tratamiento indica el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración del fármaco del estudio (mediana: 3,2 horas)

El efecto beneficioso de Enoxaparina Sódica sobre el criterio de valoración principal observado durante los primeros 30 días se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses (ver Figura 2).

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier - Muerte o reinfarto de miocardio a los 30 días - Población ITT



Existe una tendencia a favor de Enoxaparina Sódica durante las primeras 48 horas, pero la mayor parte de la diferencia de tratamiento se atribuye a un aumento escalonado en la tasa de eventos en el grupo de HNF a las 48 horas (visto en la Figura 2), un efecto que es más llamativo al comparar las tasas de eventos justo antes y después de los momentos reales de interrupción. Estos resultados proporcionan evidencia de que la UFH fue efectiva y que sería mejor si se usara por más de 48 horas. Hay un aumento similar en la tasa de eventos finales cuando se suspendió Enoxaparina Sódica, lo que sugiere que también se suspendió demasiado pronto en este estudio.

Las tasas de hemorragias mayores (definidas como la necesidad de 5 o más unidades de sangre para transfusión, o una caída del 15% en el hematocrito o hemorragia clínicamente manifiesta, incluida la hemorragia intracraneal) a los 30 días fueron del 2,1% en el grupo de Enoxaparina Sódica y del 1,4% en el grupo de heparina no fraccionada. grupo. Las tasas de hemorragia

intracraneal a los 30 días fueron del 0,8% en el grupo de Enoxaparina Sódica y del 0,7% en el grupo de heparina no fraccionada.

La tasa de 30 días del criterio de valoración combinado de muerte, reinfarto de miocardio o HIC (una medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor en el grupo de Enoxaparina Sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%).

## **16 CÓMO SUMINISTRAR/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Enoxaparina Sódica está disponible en la concentración de 100mg/1mL

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Si los pacientes han recibido anestesia neuroaxial o punción espinal, y en particular, si están tomando AINE concomitantes, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes, recomiéndeles que estén atentos a los signos y síntomas de hematoma espinal o epidural, como hormigueo, entumecimiento (especialmente en los miembros inferiores) y debilidad muscular. Indique al paciente que busque atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas.

Informar a los pacientes:

- de las instrucciones para inyectarse Enoxaparina Sódica si continúan la terapia con Enoxaparina Sódica después del alta del hospital.
- que pueden tardar más de lo habitual en dejar de sangrar.
- que pueden tener moretones y/o sangrar más fácilmente cuando usan Enoxaparina Sódica.
- que deben informar a su médico sobre cualquier sangrado, hematoma o signo inusual de trombocitopenia (como una erupción de manchas rojas oscuras debajo de la piel) [consulte Advertencias y precauciones].
- para decirles a sus médicos y dentistas que están tomando Enoxaparina Sódica y/o cualquier otro producto que se sepa que afecta el sangrado antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo [consulte Advertencias y precauciones].
- para informar a sus médicos y dentistas de todos los medicamentos que están tomando, incluidos los obtenidos sin receta, como aspirina u otros AINE [consulte Interacciones medicamentosas].

## **18 CADUCIDAD**

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

## **19 TIEMPO DE VIDA ÚTIL**

2 años

## **20 INCOMPATIBILIDADES**

No se reporta

## **21 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja de cartón x 1, 2, 3, 4, 5 y 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro , con aguja fija 27G x 1/2", contenidas en blíster Aluminio/PVC incoloro.

Caja de cartón x 1, 2, 3, 4, 5 y 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro , con aguja fija 27G x 1/2" con dispositivo de bioseguridad de policarbonato, contenidas en blíster Papel recubierto (Propalcote)/PVC incoloro.

**22 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR NO UTILIZADO O LOS RESTOS DERIVADOS DEL MISMO.**

Eliminar de acuerdo a la normativa local. Consultar al enfermero o químico farmacéutico para la eliminación del producto.

**23 PRACAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservarse a temperatura no mayor a 30°C en el envase y empaque original.

Protéjase de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**24 FABRICANTE**

Elaborado por PHARMAYET S.A. – Colombia

Importado por Unimed del Perú S.A. Calle Los Libertadores 155, Piso 6 y 7 San Isidro. Lima - Perú

Teléfono 611-5500