

## PROYECTO DE FICHA TÉCNICA

**RIXANE® 40 mg/0.4 mL**

**RIXANE® 60 mg/0.6 mL**

**RIXANE® 80 mg/0.8 mL**

Enoxaparina sódica

**Solución Inyectable**

**PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RIXANE® 40 mg/0.4 mL Solución Inyectable

RIXANE® 60 mg/0.6 mL Solución Inyectable

RIXANE® 80 mg/0.8 mL Solución Inyectable

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

#### **Composición cualitativa y cuantitativa**

- Cada 0.4 mL de Solución Inyectable en jeringa prellenada contiene:  
Enoxaparina sódica..... 40 mg  
Excipientes ..... c.s.p.
  
- Cada 0.6 mL de Solución Inyectable en jeringa prellenada contiene:  
Enoxaparina sódica..... 60 mg  
Excipientes ..... c.s.p.
  
- Cada 0.8 mL de Solución Inyectable en jeringa prellenada contiene:  
Enoxaparina sódica..... 80 mg  
Excipientes ..... c.s.p.

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

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución Inyectable

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

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

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

- en pacientes sometidos a cirugía abdominal que están en 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 gravemente restringida durante una enfermedad aguda.

#### **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

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

ENOXAPARINA SÓDICA está indicado para la profilaxis de complicaciones isquémicas de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra simultáneamente con aspirina.

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

Se ha demostrado que ENOXAPARINA SÓDICA, cuando se administra junto 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 que reciben tratamiento médico o con intervención coronaria percutánea (ICP).

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### **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.

#### **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 con 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** administrados 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 hasta por 3 semanas. Administrar la dosis inicial 12 ( $\pm$ 3) horas antes de la cirugía.

#### **Pacientes médicos durante enfermedades agudas**

La dosis recomendada de ENOXAPARINA SÓDICA es de **40 mg una vez al día** administrados por inyección subcutánea para pacientes médicos con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una 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 embolismo pulmonar, que pueden ser tratados en su domicilio de forma ambulatoria.

La dosis recomendada de ENOXAPARINA SÓDICA es de **1 mg/kg cada 12 horas** administrado por vía subcutánea o **1,5 mg/kg una vez** al día administrado 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 para tratamiento ambulatorio).

Tanto en tratamientos ambulatorios como para pacientes internados (hospitalarios), inicie la terapia con warfarina sódica cuando sea apropiado (generalmente dentro de las 72 horas posteriores a 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 de 2 a 3). La duración promedio 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. Tratar con ENOXAPARINA SÓDICA INYECCIÓN durante un mínimo de 2 días y continuar 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 administrados por vía subcutánea cada 12 horas (máximo 100 mg solo para las dos primeras dosis, seguido de una dosificación 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 de edad [consulte Posología y forma de administración]. A menos que esté contraindicado, administre aspirina a todos los pacientes tan pronto como se identifique que tienen IAMCEST y continúe la dosificación con 75 a 325 mg una vez al día.

Cuando se administre 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 del tratamiento con ENOXAPARINA SÓDICA es de 8 días o hasta el alta hospitalaria.

Para los pacientes tratados con intervención coronaria percutánea (ICP), si la última administración subcutánea de ENOXAPARINA SÓDICA INYECCIÓN se administró menos de 8 horas antes del inflado del globo, no se necesita una dosificación adicional. Si la última administración subcutánea de ENOXAPARINA SÓDICA INYECCIÓN se administró más de 8 horas antes del inflado del balón, administre un bolo intravenoso de 0,3 mg/kg de ENOXAPARINA SÓDICA INYECCIÓN [consulte Advertencias y precauciones].

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

Los regímenes de dosis 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 médicos durante enfermedades agudas	30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento hospitalario de la 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 la 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 complicaciones isquémicas de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra simultáneamente 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 de edad, 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 administrados 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 ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min y depuración de creatinina de 50 a 80 mL/min, observe a estos pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de hemorragia.

#### **2.4 Posología 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 de edad, **no utilice un bolo intravenoso inicial**. Inicie la dosificación con **0,75 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (máximo de 75 mg solo para las dos primeras dosis, seguido de una dosificación 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*].

#### **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 medicamentos parenterales, debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

Los pacientes pueden autoinyectarse por vía de administración subcutánea solo después de que sus médicos determinen que es apropiado y con seguimiento médico, según sea

necesario. Proporcione la capacitación 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

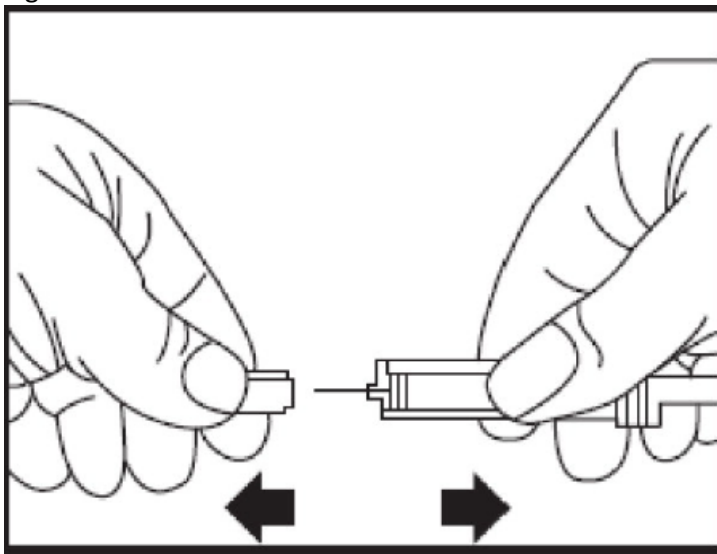
- Coloque a los pacientes en posición supina para la administración de ENOXAPARINA SÓDICA mediante inyección subcutánea profunda.
- No expulse la burbuja de aire de las jeringas prellenadas antes de la inyección, para evitar la pérdida de medicamento.
- No inyecte en la piel que tenga moretones o cicatrices. No inyectar a través de la ropa.
- Alterne los sitios de inyección entre la pared abdominal anterolateral izquierda y derecha y posterolateral izquierda y derecha.
- Introducir toda la longitud de la aguja en un pliegue de piel sostenido entre el pulgar y el índice; sostenga el pliegue de la piel durante la inyección. Para minimizar los hematomas, no frote el lugar de la inyección después de completar la inyección.

Las jeringas prellenadas ENOXAPARINA SÓDICA y las jeringas prellenadas graduadas son para un solo uso y están disponibles con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

Saque la jeringa prellenada del envase despegando la flecha como se indica en la tapa. No lo extraiga tirando del émbolo, ya que podría dañar la jeringa.

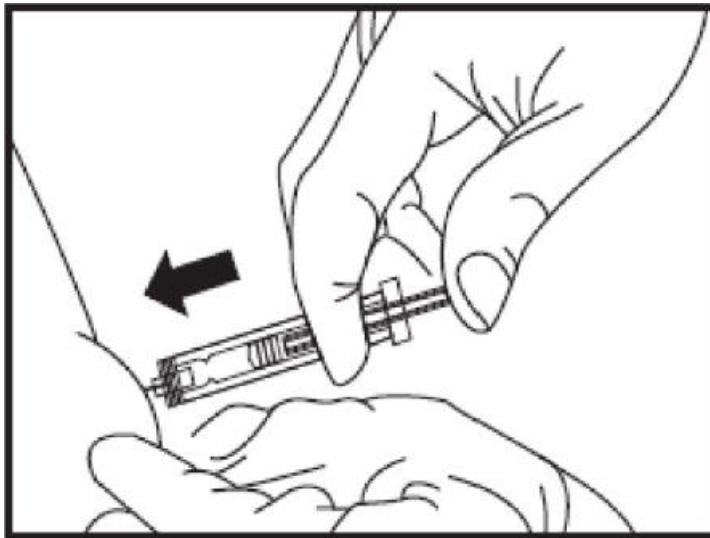
1. Retire el protector de la aguja tirando de él hacia afuera de la jeringa (consulte la Figura A). Si se necesita menos del volumen total de la jeringa para administrar la dosis prescrita, expulse el contenido de la jeringa hasta que quede la dosis prescrita en la jeringa.

Figura A

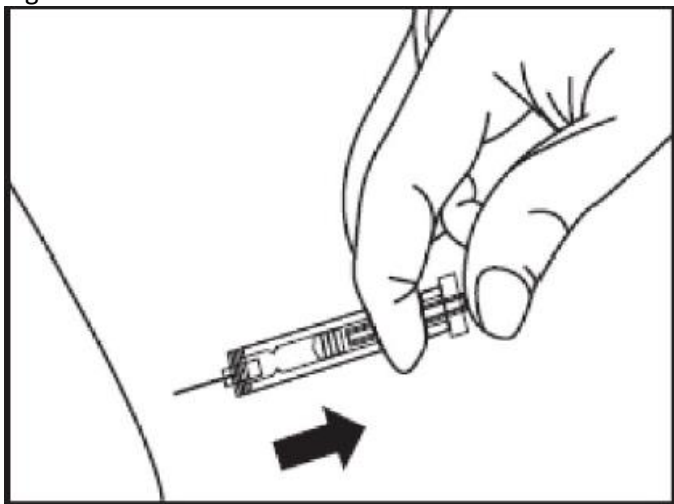


2. Inyecte utilizando la técnica estándar, empujando el émbolo hasta el fondo de la jeringa (consulte la Figura B).

Figura B



3. Retire la jeringa del sitio de inyección manteniendo el dedo en el émbolo (vea la Figura C).  
Figura C

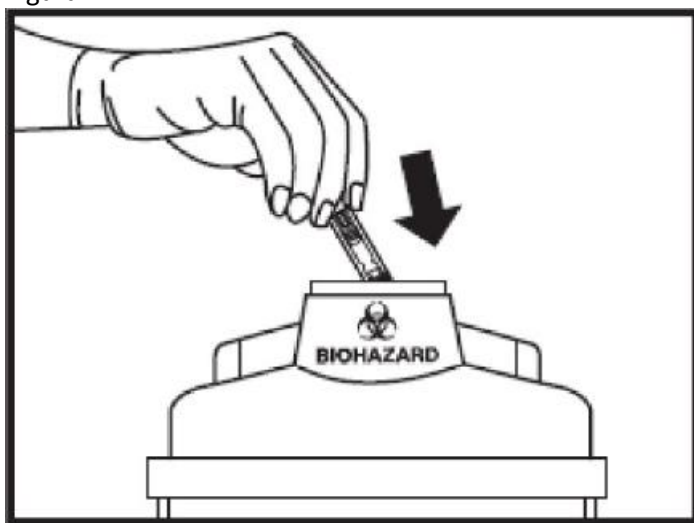


4. Oriente la aguja lejos de usted y de los demás, y active el sistema de seguridad empujando con firmeza el émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se escuchará un "clic" audible para confirmar la activación del escudo (consulte la Figura D).  
Figura D



5. Deseche inmediatamente la jeringa en el contenedor de objetos punzocortantes más cercano (consulte la Figura E).

Figura E



NOTA:

- El sistema de seguridad solo puede activarse 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 causar salpicaduras mínimas 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)

Use el vial de dosis múltiple 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 de dextrosa antes y después de la administración intravenosa en bolo de ENOXAPARINA SÓDICA, para evitar que se mezclen los medicamentos. ENOXAPARINA SÓDICA es compatible con solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua.

**Supervisión de la seguridad**

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

Evaluar signos y síntomas de hemorragia.

En pacientes con insuficiencia renal, se pueden utilizar niveles de anti-Factor Xa para controlar los efectos anticoagulantes de ENOXAPARINA SÓDICA.

Si durante la terapia con ENOXAPARINA SÓDICA se presentan parámetros de coagulación anormales o hemorragia, se pueden usar niveles de anti-Factor Xa para controlar los efectos anticoagulantes de ENOXAPARINA SÓDICA [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

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

**4.3. Contraindicaciones**

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hemorragia mayor activa
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) inmunomediada 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 productos derivados del cerdo

#### 4.4. Advertencias y precauciones

- Mayor riesgo de hemorragia

Se han notificado 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, que resultaron en parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios, con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasia como los AINE, con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía o deformidad espinales. [consulte el Recuadro de advertencia, Reacciones adversas e Interacciones medicamentosas].

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 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 lo suficientemente bajo en cada paciente.

La colocación o retirada 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 retraso mayor antes de la colocación o extracción del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para el momento de una dosis posterior de Enoxaparina sódica después de la extracción del catéter, considere retrasar esta próxima dosis durante al menos cuatro horas, con base en una evaluación de riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30 ml/minuto, se necesitan 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 prescrita más baja 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 raquídea o punción lumbar, se debe realizar un seguimiento frecuente para detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensoriales y motores (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 urgentes, incluida la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no prevenga ni revierta 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 activa ulcerativa y angiodisplásica, accidente cerebrovascular hemorrágico, o poco después de una cirugía cerebral, espinal u oftalmológica, o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores plaquetarios.

Se han notificado hemorragias importantes, incluidas hemorragias retroperitoneales e intracraneales. Algunos de estos casos han sido fatales.

La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con Enoxaparina sódica. Una caída inexplicable en el hematocrito o la presión arterial debe conducir a la búsqueda de un sitio de hemorragia.

- Mayor riesgo de hemorragia después de los procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, cumpla con precisión los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina sódica. Es importante lograr la hemostasia en el sitio de punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda puede retirarse inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina 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 no debe administrarse antes de las 6 a 8 horas después de retirar la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas [*consulte Posología y administración*].

- Mayor riesgo de hemorragia en pacientes con condiciones médicas concomitantes

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

- Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis

Enoxaparina sódica puede causar trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (TIHT). TIHT puede provocar infarto de órganos, isquemia de extremidades o la muerte. Monitoree 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 de TIH anterior y no hay anticuerpos circulantes presentes. Debido a que la TIH todavía puede ocurrir en estas circunstancias, la decisión de usar Enoxaparina sódica en tal caso debe tomarse solo después de una cuidadosa evaluación de riesgos y

beneficios y después de considerar tratamientos alternativos sin heparina.

- Trombocitopenia

Se puede producir trombocitopenia con la administración de Enoxaparina sódica.

Se produjo trombocitopenia moderada (recuentos de plaquetas entre 100 000/mm<sup>3</sup> y 50 000/mm<sup>3</sup>) en 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<sup>3</sup> a una tasa del 0,1 % en los pacientes que recibieron Enoxaparina sódica, en el 0,2 % de los pacientes que recibieron heparina y en el 0,4 % de los pacientes que recibieron placebo en los mismos ensayos.

La trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse de cerca. Si el recuento de plaquetas cae por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, Enoxaparina sódica debe interrumpirse.

- 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, la distribución del peso molecular, las actividades anti-Xa y anti-IIa, las unidades y la dosis. Cada uno de estos medicamentos tiene sus propias instrucciones de uso.

- Mayor riesgo 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 de la válvula. 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 la tromboprofilaxis. Las mujeres con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo durante el embarazo y, cuando están embarazadas, tienen una tasa más alta de pérdida fetal por muerte fetal, aborto espontáneo y parto prematuro. Por lo tanto, es posible que se necesite un control frecuente de los niveles máximos y mínimos de antifactor Xa y un ajuste de la dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas*].

**ADVERTENCIA: HEMATOMAS ESPINALES/EPIDURALES**

Los hematomas epidurales o espinales pueden ocurrir en pacientes anticoagulados con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinoides y que reciben anestesia neuroaxial o se someten a una punción espinal. Estos hematomas pueden resultar en parálisis a largo plazo o permanente. Considere estos riesgos al programar pacientes para procedimientos espinales. 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 plaquetarios y otros anticoagulantes
- Antecedentes de punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas

- Antecedentes de deformidad o cirugía espinales
- Se desconoce el momento óptimo entre la administración de Enoxaparina sódica y los procedimientos neuroaxiales

Supervise 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 que serán anticoagulados para tromboprofilaxis [consulte Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas].

#### 4.5. 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 el ácido acetilsalicílico, salicilatos, AINE (incluido el ketorolaco trometamina), dipyridamol o sulfpirazona. Si la coadministración es esencial, lleve a cabo una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio [consulte Advertencias y precauciones].

#### 4.6. Uso en poblaciones específicas

- **Embarazo**

##### Resumen de riesgos

Se observó transferencia placentaria de enoxaparina en los estudios con animales. Los datos 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*). En base a los datos en 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 congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente 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 aún 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 correr 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 hereditarias 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 en busca de evidencia de hemorragia o anticoagulación excesiva. La consideración del uso de un anticoagulante de acción más corta debe abordarse

específicamente a medida que se acerque la entrega [*consulte el recuadro de advertencia*]. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio y puede conducir a la muerte de la madre y/o el feto. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el peligro potencial para el feto y la madre si se administra Enoxaparina sódica durante el embarazo.

No se sabe si el seguimiento 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 la eficacia del fármaco durante el embarazo.

## Datos

### *Datos en 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 nacidos 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. La insuficiencia de datos, la enfermedad de base y la posibilidad de una anticoagulación inadecuada complican la evaluación de estos casos.

Se realizó 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 con 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 la enoxaparina. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

- **Lactancia**

### Resumen de riesgos

Se desconoce si Enoxaparina sódica se excreta en la leche humana. 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 en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de Enoxaparina sódica de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado debido a Enoxaparina sódica o a la afección materna subyacente.

- **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.

- **Uso geriátrico**

Prevención de 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 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 pacientes geriátricos en comparación con 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 asociado con Enoxaparina sódica aumentó 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 de la literatura) no ha revelado diferencias adicionales en la seguridad de Enoxaparina sódica entre pacientes geriátricos y más jóvenes. Se recomienda prestar especial atención a los intervalos de dosificación y los medicamentos concomitantes (especialmente los medicamentos antiplaquetarios). Enoxaparina sódica debe utilizarse con precaución en pacientes geriátricos que pueden presentar un retraso en la eliminación de la enoxaparina. Se debe considerar el monitoreo 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  $\geq 75$  años 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).

- **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 el 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 la tromboprofilaxis. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes 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*].

- **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, hay un aumento en la exposición de enoxaparina sódica. Todos estos pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de signos y síntomas de hemorragia. Debido a que la exposición de 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 terapéuticas y profilácticas. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 30 a <50 ml/min y depuración 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*].

- **Pacientes de bajo peso**

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

- **Pacientes obesos**

Los pacientes obesos tienen 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 por completo y no hay consenso para ajustar la dosis. Observe atentamente a estos pacientes en busca de signos y síntomas de tromboembolismo.

#### **4.7. SOBREDOSIS**

La sobredosis accidental después de la administración de Enoxaparina sódica puede provocar complicaciones hemorrágicas. El 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 se administró Enoxaparina sódica más de 8 horas antes de la administración de protamina, o si se determinó que se requiere una segunda dosis de protamina. La segunda perfusión de 0,5 mg de sulfato de protamina por 1 mg de Enoxaparina sódica puede administrarse si el TTPa medido de 2 a 4 horas después de la primera perfusión sigue 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 por completo (máximo alrededor del 60%). Se debe tener especial cuidado para evitar la sobredosis con sulfato de protamina. La administración de sulfato de protamina puede provocar reacciones hipotensivas y anafilactoides graves. Debido a que se han informado reacciones fatales, que a menudo se asemejan a la anafilaxia, con el sulfato de protamina, debe administrarse solo cuando las técnicas de reanimación y el tratamiento del shock anafiláctico estén fácilmente disponibles. Para obtener información adicional, consulte la etiqueta de los productos de inyección de sulfato de protamina.

#### **4.8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han descrito.

#### 4.9. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas graves también se analizan en otras secciones:

- Hematomas espinales/epidurales [*consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones*]
- Mayor riesgo de hemorragia [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Trombocitopenia [*consulte Advertencias y precauciones*]

- Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, 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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, 15.918 pacientes estuvieron expuestos a Enoxaparina sódica. Estos incluyeron 1.228 para profilaxis de trombosis venosa profunda después de cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.368 para profilaxis de trombosis venosa profunda después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, 711 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante enfermedad, 1.578 para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, 10.176 para tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y 857 para tratamiento de 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, de cadera o de rodilla o en pacientes médicos 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 por bolo intravenoso seguido de 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea.

#### Hemorragia

Se informaron las siguientes tasas de eventos hemorrágicos importantes durante los ensayos clínicos con Enoxaparina sódica (consulte las Tablas 2 a 7).

**Tabla 2: Episodios de hemorragia mayor después de cirugía abdominal y colorrectal\***

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

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó 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 de hemorragia mayor después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla\***

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

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó 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 por vía subcutánea iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía y continuada 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 30 mg cada 12 horas después de la cirugía de reemplazo de cadera en ensayos clínicos. Se produjeron hematomas en el lugar de la inyección durante el período prolongado de profilaxis después de la cirugía de reemplazo de cadera en el 9 % de los pacientes con Enoxaparina sódica frente al 1,8 % de los pacientes con placebo.

**Tabla 4: Episodios de hemorragia mayor en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante enfermedades agudas\***

Indicaciones	Régimen de dosificación		
	<u>Enoxaparina sódica</u> † 20 mg al día por vía subcutánea	<u>Enoxaparina sódica</u> † 40 mg c/12h por vía subcutánea	<u>Placebo</u> †
<b>Pacientes médicos durante la enfermedad aguda</b>	n=351 1 (<1%)	n=360 3 (<1%)	n=362 2 (<1%)

\* Se consideraron complicaciones hemorrágicas mayores: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, (2) si la hemorragia provocó 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 importantes, aunque no se informaron durante el ensayo.



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

**Tabla 5: Episodios de hemorragia mayor en trombosis venosa profunda con o sin tratamiento de embolia pulmonar\***

Indicaciones	Régimen de dosificación†		
	<u>Enoxaparina sódica</u> 1.5 mg/kg al día por vía subcutánea	<u>Enoxaparina sódica</u> 1 mg/kg c/12h por vía subcutánea	<u>Heparina</u> Terapia intravenosa ajustada aPTT
<b>Tratamiento de la TVP y la EP</b>	n=298 5 (2%)	n=559 9 (2%)	n=554 9 (2%)

\* Las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó 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 según el PT para lograr un INR de 2,0 a 3,0) que comenzó dentro de las 72 horas posteriores al tratamiento con Enoxaparina sódica o heparina estándar y continuó hasta 90 días.

**Tabla 6: Episodios de hemorragia mayor en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q**

Indicaciones	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica*</u> 1 mg/kg c/12h por vía subcutánea	<u>Heparina*</u> Terapia intravenosa ajustada aPTT
<b>Angina inestable y IM sin onda Q †, ‡</b>	n=1578 17 (1%)	n=1529 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 simultáneamente (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 hemoglobina  $\geq 3$  g/dL o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias intraoculares, retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron mayores.

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

Indicaciones	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica*</u> Bolo intravenoso inicial de 30 mg seguido de 1 mg/kg c/12h por vía subcutánea	<u>Heparina*</u> Terapia intravenosa ajustada aPTT
<b>Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST</b>		
Hemorragia mayor (incluyendo HIC) †	n=10176 n (%) 211 (2.1)	n=10151 n (%) 138 (1.4)
Hemorragias intracraneales (HIC)	84 (0.8)	66 (0.7)

\* Las tasas representan hemorragia mayor (incluyendo HIC) hasta 30 días.

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

consideró importante.

#### Elevaciones de las aminotransferasas séricas

Se han notificado aumentos asintomáticos en los niveles de aspartato (AST [SGOT]) y alanina (ALT [SGPT]) aminotransferasas superiores a tres veces el límite superior normal 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 aminotransferasa son importantes en el diagnóstico diferencial del infarto de miocardio, la enfermedad hepática y la embolia pulmonar, las elevaciones que podrían causar medicamentos como Enoxaparina sódica deben interpretarse con precaución.

#### Reacciones locales

Irritación local, dolor, hematoma, equimosis y eritema pueden seguir a la inyección subcutánea de Enoxaparina sódica.

#### Reacciones adversas en pacientes que reciben Enoxaparina sódica para la profilaxis o el tratamiento de la TVP y la EP

Otras reacciones adversas que se pensó que posible o probablemente estaban 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 el 2% en el grupo Enoxaparina sódica, se proporcionan a continuación (véanse las tablas 8 a 11).

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

Reacciones adversas	Régimen de dosificación			
	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por día por vía subcutánea n=1228 %		<u>Heparina</u> 5000 U c/8h por vía subcutánea n=1234 %	
	Grave	Total	Grave	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 de  $\geq 2$  % en pacientes tratados con Enoxaparina sódica que se someten a una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla**

Reacciones adversas	Régimen de dosificación									
	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por día por vía subcutánea		<u>Enoxaparina sódica</u> 30 mg c/12h por vía subcutánea		<u>Heparina</u> 15000 U/24h por vía subcutánea		<u>Placebo</u> c/12h por vía subcutánea			
	Período perioperatorio n=288* %		Período de profilaxis extendido n=131† %		n=1080 %		n=766 %		n=115 %	
Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	

Fiebre	0	8	0	0	<1	5	<1	4	0	3
Hemorragia	<1	13	0	5	<1	4	1	4	0	3
Nausea	-	-	-		<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 Enoxaparina sódica 40 mg por vía subcutánea una vez al día iniciado hasta 12 horas antes de la cirugía en 288 pacientes de cirugía de reemplazo de cadera que recibieron Enoxaparina sódica perioperatoriamente de manera no ciega en un ensayo clínico.

† Los datos representan Enoxaparina sódica 40 mg por vía subcutánea una vez al día administrado 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 de  $\geq 2$  % en pacientes tratados con Enoxaparina sódica con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda**

Reacciones adversas	Régimen de dosificación	
	<b>Enoxaparina sódica</b> 40 mg por día por vía subcutánea n=360%	<b>Heparina</b> Diariamente por vía subcutánea n=362%
Disnea	3.3	5.2
Trombocitopenia	2.8	2.8
Confusión	2.2	1.1
Diarrea	2.2	1.7
Nausea	2.5	1.7

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

Reacciones adversas	Régimen de dosificación					
	<b>Enoxaparina sódica</b> 40 mg por día por vía subcutánea n=298 %		<b>Enoxaparina sódica</b> 1 mg c/12h por vía subcutánea n=559 %		<b>Heparina</b> Terapia intravenosa ajustada aPTT n=544 %	
	Grave	Total	Grave	Total	Grave	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 el tratamiento con Enoxaparina sódica ocurrieron con una incidencia de  $\leq 1$  %.

Los eventos hemorrágicos no mayores, principalmente equimosis y hematomas en el lugar de la inyección, se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Enoxaparina sódica subcutáneo que en pacientes tratados con heparina intravenosa.

Los 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 se proporcionan a continuación (consulte la Tabla 12).

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

Evento adverso	Régimen de dosificación	
	<b>Enoxaparina sódica</b> 1 mg/kg c/12h por vía subcutánea n=1578 n (%)	<b>Heparina</b> Terapia intravenosa ajustada aPTT n=1529 n (%)
Fibrilación auricular	11 (0.70)	3 (0.20)
Falla cardíaca	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 %.

- 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 son informadas voluntariamente por 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 concomitante 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 a largo plazo o permanente.

Reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej., nódulos, inflamación, supuración), reacciones alérgicas sistémicas (p. ej., prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock), erupción vesiculoampollosa, casos de vasculitis cutánea por hipersensibilidad, púrpura, necrosis de la piel (que se produce en el en el lugar de la inyección o lejos del lugar de la inyección), se han informado trombocitosis y trombocitopenia con trombosis [*consulte Advertencias y precauciones*].

Se han notificado casos de hiperpotasemia. La mayoría de estos informes ocurrieron en pacientes que también tenían condiciones que tienden al desarrollo de hiperpotasemia (p. ej.,

disfunción renal, medicamentos ahorradores de potasio concomitantes, administración de potasio, hematoma en los tejidos corporales). También se han informado casos muy raros de hiperlipidemia, con un caso de hiperlipidemia, con marcada hipertrigliceridemia, informado en una mujer diabética embarazada; no se ha determinado la causalidad.

Se han notificado casos de cefalea, anemia hemorrágica, eosinofilia, alopecia, daño hepático hepatocelular y colestásico.

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

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo: [farmacovigilancia@caferma.com.pe](mailto:farmacovigilancia@caferma.com.pe)

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. 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. La enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del éster bencílico de heparina derivado de la mucosa intestinal porcina.

### **5.2. Mecanismo de acción**

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

### **5.3. Farmacodinámica**

En 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) (basada 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 en una dosis de 1 mg/kg (concentración de 100 mg/mL), administrada por vía subcutánea cada 12 horas a pacientes en un ensayo clínico extenso, dio como resultado valores de aPTT 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 aPTT posteriores a la inyección de 50 segundos. El valor promedio de prolongación de aPTT en el día 1 fue aproximadamente un 16 % más alto que en el día 4.

### **5.4. Farmacocinética**

#### **Absorción**

Se realizaron ensayos farmacocinéticos utilizando 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 antifactor Xa máxima media fue de 0,16 UI/ml (1,58 mcg/ml) y 0,38 UI/ml (3,83 mcg/ml) después de las dosis subcutáneas clínicamente probadas de 20 mg y 40 mg, respectivamente. La actividad anti-Factor Xa máxima 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 de aproximadamente 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 antifactor 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 en los rangos de dosis recomendados [consulte *Posología y forma de administración* (2)]. Después de la administración subcutánea repetida de regímenes de 40 mg una vez al día y 1,5 mg/kg una vez al día en voluntarios sanos, el estado estacionario se alcanza el día 2 con una tasa de exposición promedio de aproximadamente un 15 % más alta que después de una dosis única. Los niveles de actividad de enoxaparina en estado estacionario se predicen bien mediante la farmacocinética de dosis única. Después de la administración subcutánea repetida del régimen de 1 mg/kg dos veces al día, el estado estacionario se alcanza a partir del día 4 con una exposición media aproximadamente un 65 % mayor 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 la enoxaparina sódica, se espera esta diferencia en el estado estacionario y se encuentra dentro del rango terapéutico.

Aunque no se ha estudiado clínicamente, se prevé que la concentración de 150 mg/ml de enoxaparina sódica produzca actividades anticoagulantes similares a las de 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 sujetos masculinos y femeninos sanos usando una concentración de 100 mg/ml o 200 mg/ml, se obtuvieron los siguientes perfiles farmacocinéticos (consulte la 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 usando una concentración de 100 mg/ml o 200 mg/ml**

	Concentración	Anti-Xa	Anti-IIa	Heptest	aPTT
<b>Amax</b> (UI/mL o Δ sec)	100 mg/ml	1.37 (±0.23)	0.23 (±0.05)	105 (±17)	19 (±5)
	200 mg/ml	1.45 (±0.22)	0.26 (±0.05)	111 (±17)	22 (±7)
	90% IC	102%-110%		102%-111%	
<b>tmax †</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</b> (ss) (h*UI/mL o h* Δ sec)	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% IC	105%-112%		103%-109%	

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

† Mediana (rango)

#### Distribución

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

#### Eliminación

Después de la dosificación 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 en la orina 99mTc, 40% de radioactividad y 8 a 20% de actividad anti-Factor Xa en

24 horas. La vida media de eliminación basada en la actividad anti-Factor Xa fue de 4,5 horas después de una dosis subcutánea única a aproximadamente 7 horas después de dosis repetidas. La actividad anti-factor Xa significativa persiste en el plasma durante aproximadamente 12 horas después de una dosis subcutánea de 40 mg una vez al día.

Después de la dosificación 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 fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada y la excreción renal total de fragmentos activos e inactivos el 40% de la dosis.

#### Poblaciones Especiales

##### *Género*

El aclaramiento aparente y Amax derivados de los valores anti-Factor Xa luego 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 Amax derivados de los valores anti-Factor Xa luego de la administración de dosis subcutáneas únicas y múltiples en sujetos geriátricos fueron similares a los observados en sujetos jóvenes.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de enoxaparina una vez al día, el área media bajo la curva de actividad versus tiempo (AUC) del factor Xa en el día 10 fue aproximadamente un 15 % mayor que el valor AUC medio en el día 1 [consulte Posología y administración y Uso en Poblaciones Específicas].

##### *Insuficiencia renal*

Se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento plasmático de anti-Factor Xa y el aclaramiento de creatinina en el estado estacionario, lo que indica un aclaramiento reducido 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 el estado estacionario aumenta significativamente en promedio un 65 % después de dosis subcutáneas repetidas de 40 mg una vez al día [consulte Posología y administración y Uso en Poblaciones].

##### *Hemodiálisis*

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

##### *Insuficiencia hepática*

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 la enoxaparina.

### *Peso*

Después de dosis subcutáneas repetidas de 1,5 mg/kg una vez al día, la media de AUC de la actividad anti-Factor Xa es marginalmente mayor en el estado estacionario en voluntarios sanos obesos (IMC 30-48 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con sujetos de control no obesos, mientras que Amax es no aumentado

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

### Interacción farmacocinética

No se observó interacción farmacocinética entre Enoxaparina sódica y trombolíticos cuando se administraron de forma concomitante.

## **5.5. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- *Carcinogénesis, mutagénesis, alteración 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, 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 efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día o 141 mg/m<sup>2</sup>/día. La dosis máxima en seres humanos en los ensayos clínicos fue de 2,0 mg/kg/día o 78 mg/m<sup>2</sup>/día (para un peso corporal medio de 70 kg, una altura de 170 cm y una superficie corporal de 1,8 m<sup>2</sup>).

- *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.

- *Toxicología reproductiva y del desarrollo*

Se han realizado estudios de teratología en ratas y conejas preñadas con dosis subcutáneas de enoxaparina de hasta 30 mg/kg/día, correspondientes a 211 mg/m<sup>2</sup>/día y 410 mg/m<sup>2</sup>/día en ratas y conejas respectivamente. No hubo evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad debido a la enoxaparina.

## **5.6. ESTUDIOS CLÍNICOS**

- *Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas*

Los pacientes de cirugía abdominal en riesgo incluyen aquellos que tienen más de 40 años, son obesos, se someten a una cirugía bajo anestesia general que dura más de 30 minutos o 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 sometidos a cirugía electiva de cáncer del tracto gastrointestinal, urológico o ginecológico, se inscribió un total de 1116



pacientes en el estudio y 1115 pacientes fueron tratados. 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, administrado 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 5000 U de heparina cada 8 horas por vía subcutánea en la reducción del riesgo de TVP. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 14).

**Tabla 14: Eficacia de Enoxaparina sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía abdominal**

Indicación	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por día por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> 5000 U c/8h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de cirugía abdominal	555 (100)	560 (100)
Fracasos en el tratamiento ETV Total* (%)	56 (10.1) (95% CI†: 8 a 13)	63 (11.3) (95% CI: 9 a 14)
Solo TVP (%)	54 (9.7) (95% CI: 7 a 12)	61 (10.9) (95% CI: 8 a 13)

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

† IC = 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 5000 U de heparina cada 8 horas por vía subcutánea en pacientes sometidos a cirugía colorrectal (un tercio con cáncer). Un total de 1347 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y todos los pacientes fueron tratados. Los pacientes tenían entre 18 y 92 años (edad media 50,1 años) con un 54,2 % de hombres y un 45,8 % de 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 después de la cirugía colorrectal**

Indicación	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por día por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> 5000 U c/8h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de cirugía colorrectal	673 (100)	674 (100)
Fracasos en el tratamiento ETV Total* (%)	48 (7.1) (95% CI†: 5 a 9)	45 (6.7) (95% CI: 5 a 9)
Solo TVP (%)	47 (7.0) (95% CI: 5 a 9)	44 (6.5) (95% CI: 5 a 8)

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

† IC = Intervalo de confianza

- 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 un placebo en pacientes con reemplazo de cadera. Un total de 100 pacientes fueron aleatorizados 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 que se estableció 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> 30 mg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> c/12h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de reemplazo de cadera	50 (100)	50 (100)
Fracasos en el tratamiento	5 (10) *	23 (46)
TVP total (%)		
TVP proximal (%)	1 (2) †	11 (22)

\* valor de p frente a placebo = 0,0002

† valor de p frente a placebo = 0,0134

Un estudio multicéntrico doble ciego comparó tres regímenes de dosificación de Enoxaparina sódica en pacientes con reemplazo de cadera. Un total de 572 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y 568 pacientes fueron tratados. 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**

Indicación	Régimen de dosificación		
	10 mg por día por vía subcutánea n (%)	30 mg c/12h por vía subcutánea n (%)	40 mg por día por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de reemplazo de cadera	161 (100)	208 (100)	199 (100)
Fracasos en el tratamiento	40 (25)	22 (11) *	27 (14)
TVP total (%)			
TVP proximal (%)	17 (11)	8 (4) †	9 (5)

\* valor de p frente a Enoxaparina sódica 10 mg una vez al día = 0,0008

† valor 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 un placebo en pacientes que se sometieron a una cirugía de reemplazo de rodilla. Un total de 132 pacientes fueron aleatorizados en el estudio y 131 pacientes fueron tratados, de los cuales 99 tenían reemplazo total de rodilla y 32 tenían reemplazo de rodilla unicompartmental u osteotomía tibial. Los 99 pacientes con reemplazo total de rodilla tenían edades comprendidas entre 42 y 85 años (edad media 70,2 años), con un 36,4 % de hombres y un 63,6 % de mujeres. Una vez que se estableció 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 el 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**

Indicación	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica</u> 30 mg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> c/12h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de reemplazo de cadera total	47 (100)	52 (100)
Fracasos en el tratamiento TVP total (%)	5 (11) * (95% IC†: 1 a 21)	32 (62) (IC 95%: 47 a 76)
TVP proximal (%)	0 (0) ‡ (95% superior LC§: 5)	7 (13) (IC 95%: 3 a 24)

\* valor de p frente a placebo = 0,0001

† IC = Intervalo de confianza

‡ valor de p frente a placebo = 0,013

§ CL = Límite de Confianza

Además, en un estudio clínico aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, 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 aleatorizados 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 con Enoxaparina sódica en comparación con la heparina.

Profilaxis prolongada de la trombosis venosa profunda después de una cirugía de reemplazo de cadera: En un estudio de profilaxis prolongada para pacientes que se sometieron a una 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 de la lesión posoperatoria TVP. Al final del período perioperatorio, a todos los pacientes se les realizó una venografía bilateral. En un diseño doble ciego, aquellos pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa fueron aleatorizados 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 con Enoxaparina sódica en comparación con el 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 (Después del alta)	Régimen de dosificación	
	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por vía subcutánea n (%)	<u>Placebo</u> A diario por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados de profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
Fracasos en el tratamiento TVP total (%)	6 (7) * (95% IC†: 3 a 14)	18 (20) (IC 95%: 12 a 30)
TVP proximal (%)	5 (6) ‡ (95% IC: 2 a 13)	7 (8) (IC 95%: 3 a 16)

\* valor de p frente a placebo = 0,008

† IC= Intervalo de confianza

‡ valor de p frente a placebo = 0,537

En un segundo estudio, los pacientes que se sometieron a una 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 y síntomas clínicos de la enfermedad TEV se aleatorizaron 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 doble ciego del estudio 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) como en TVP proximal (Enoxaparina sódica 8 [6 %] versus placebo 28 [21 %]; p=<0,001).

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante enfermedades agudas

En un estudio doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, se comparó Enoxaparina sódica 20 mg o 40 mg una vez al día por vía subcutánea con un 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 recorrida de <10 metros durante ≤3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III o IV de la NYHA); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada (que no requiere soporte ventilatorio); infección aguda (excluyendo shock séptico); o trastorno reumático agudo (dolor lumbar o ciático agudo, compresión vertebral [por osteoporosis o tumor], episodios artríticos agudos de las extremidades inferiores). Se inscribió un total de 1102 pacientes en el estudio 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 a 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 enfermedades agudas**

Indicación	Régimen de dosificación		
	<u>Enoxaparina sódica</u> 20 mg por día por vía subcutánea n (%)	<u>Enoxaparina sódica</u> 40 mg por día por vía subcutánea n (%)	<u>Placebo</u> n (%)
Todos los pacientes médicos tratados durante enfermedades agudas	351 (100)	360 (100)	362 (100)
Fracasos en el tratamiento*	43 (12.3)	16 (4.4)	43 (11.9)
TEV total † (%)	43 (12.3) (95% CI‡: 8.8 a 15.7)	16 (4.4) (95% CI‡: 2.3 a 6.6)	43 (11.3) (95% CI‡: 8.1 a 14.6)
- TVP total (%)			
- TVP proximal (%)	13 (3.7)	5 (1.4)	14 (3.9)

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

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

‡ IC = Intervalo de confianza

Aproximadamente 3 meses después de la inscripción, la incidencia de tromboembolismo venoso se mantuvo más baja en el grupo de tratamiento con Enoxaparina sódica 40 mg que en el grupo de tratamiento con placebo.

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

En un estudio multicéntrico de grupos paralelos, 900 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) aguda de las extremidades inferiores con o sin embolia pulmonar (EP) se asignaron al azar a un tratamiento hospitalario (hospitalario) 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 TTPa 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 un 54,7 % de hombres y un 45,3 % de mujeres. Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica (dosis ajustada de acuerdo con el 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 la terapia con Enoxaparina sódica o heparina estándar y continuando durante 90 días. Se administró Enoxaparina sódica o heparina estándar durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el INR objetivo de warfarina sódica. Ambos regímenes de Enoxaparina sódica fueron equivalentes a la terapia estándar con heparina en la reducción del 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*		
	<u>Enoxaparina sódica</u> 1.5 mg/kg por día por vía subcutánea n (%)	<u>Enoxaparina sódica</u> 1 mg/kg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> Terapia intravenosa ajustada aPTT n (%)
Todos los pacientes tratados de TVP con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Resultado del paciente TEV total † (%)	13 (4.4) ‡	9 (2.9) ‡	12 (4.1)
- TVP total (%)	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 a partir de las 72 horas posteriores a la terapia con Enoxaparina sódica o heparina estándar.

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

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

Enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)

Enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7)

De manera similar, en un estudio multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, los pacientes con TVP proximal aguda 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 de pacientes ambulatorios incluyeron lo siguiente: incapacidad para recibir tratamiento ambulatorio con heparina debido a condiciones comórbidas asociadas o posible incumplimiento e incapacidad para asistir a las visitas de seguimiento como paciente ambulatorio debido a la inaccesibilidad geográfica. Los pacientes elegibles podían ser tratados en el hospital, pero SOLO los pacientes de Enoxaparina sódica podían irse a casa para recibir terapia (72 %). Un total de 501 pacientes fueron aleatorizados 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 aleatorizados para recibir 1 mg/kg de Enoxaparina sódica cada 12 horas por vía subcutánea o un bolo intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de una infusión continua administrada para lograr un TTPa de 60 a 85 segundos (tratamiento con hospitalización). Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica como se describe en el estudio anterior. Se administró Enoxaparina sódica o heparina estándar durante un mínimo de 5 días. Enoxaparina sódica fue equivalente al tratamiento estándar con heparina en la reducción del 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*	
	<u>Enoxaparina sódica</u> 1mg/kg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> Terapia intravenosa ajustada PTTa n (%)
Todos los pacientes tratados	247 (100)	254 (100)

de TVP		
Resultado del paciente TEV total † (%)	13 (5.3) ‡	17 (6.7)
- Solo 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 tratamiento con Enoxaparina sódica o con heparina estándar.

† 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 TEV total fueron: Enoxaparina sódica versus heparina (-5,6 a 2,7)

• Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e 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 aleatorizados para recibir 1 mg/kg de Enoxaparina sódica cada 12 horas por vía subcutánea o un bolo intravenoso de heparina (5000 U) seguido de una infusión continua (ajustada para lograr un aPTT de 55 a 85 segundos). Se inscribió un total de 3171 pacientes en el estudio y se trató a 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% caucásica, 4,8% negra, 2,0% asiática y 3,5% otra. Todos los pacientes también fueron tratados con aspirina de 100 a 325 mg por día. El tratamiento se inició dentro de las 24 horas del evento y continuó hasta la estabilización clínica, los procedimientos de revascularización o el alta hospitalaria, con una duración máxima de 8 días de terapia. La incidencia combinada del criterio de valoración triple de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente fue menor para Enoxaparina sódica en comparación con el tratamiento 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 todos los pacientes aleatorizados y todos los tratados. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver Tabla 23).

**Tabla 23: 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, infarto de miocardio o angina recurrente)**

Indicación	Régimen de dosificación*		Reducción (%)	Valor p
	<u>Enoxaparina sódica</u> 1mg/kg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> Terapia intravenosa ajustada PTTa n (%)		
Todos los pacientes tratados con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	1578 (100)	1529 (100)	-	-
Punto de Tiempo †	96 (6.1)	112 (7.3)	1.2	0.120
- 48 horas	261 (16.5)	303 (19.8)	3.3	0.017
- 14 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 puntos de tiempo de evaluación son posteriores al inicio del tratamiento. La terapia

continuó hasta 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 el tratamiento 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
	<u>Enoxaparina sódica</u> 1mg/kg c/12h por vía subcutánea n (%)	<u>Heparina</u> Terapia intravenosa ajustada PTTa n (%)		
Todos los pacientes tratados con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	1578 (100)	1529 (100)	-	-
Punto de Tiempo †	16 (1.0)	20 (1.3)	0.3	0.126
- 48 horas	76 (4.8)	93 (6.1)	1.3	0.115
- 14 días	96 (6.1)	118 (7.7)	1.6	0.069
- 30 días				

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

† Los puntos de tiempo de evaluación son posteriores al inicio del tratamiento. La terapia continuó hasta 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 se mantuvo más baja para Enoxaparina sódica versus heparina (32,0 % frente a 35,7 %).

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

- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con doble simulación, de grupos paralelos, los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que iban a 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 aPTT de 1,5 a 2 veces el valor de control. La perfusión intravenosa debía administrarse durante al menos 48 horas. La estrategia de dosificación de Enoxaparina sódica se ajustó de acuerdo con la edad y la función renal del paciente. Para 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 pacientes de al menos 75 años, no



se administró el bolo intravenoso y la dosis subcutánea se redujo a 0,75 mg/kg cada 12 horas. Para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml por minuto), la dosis se modificó 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 sucediera 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 a ciegas. Para los pacientes tratados con Enoxaparina sódica, la ICP debía realizarse con Enoxaparina sódica (sin cambio) usando el régimen establecido en estudios previos, es decir, sin dosis adicional, si la última administración subcutánea fue menos de 8 horas antes del inflado del balón, bolo intravenoso de 0,3 mg/ kg de 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 hombres. La distribución racial fue: 87% caucásicos, 9,8% asiáticos, 0,2% negros y 2,8% otros. Los antecedentes médicos incluían IM 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 al ingreso 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 del criterio principal de valoración de la 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) (consulte la Tabla 25).

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

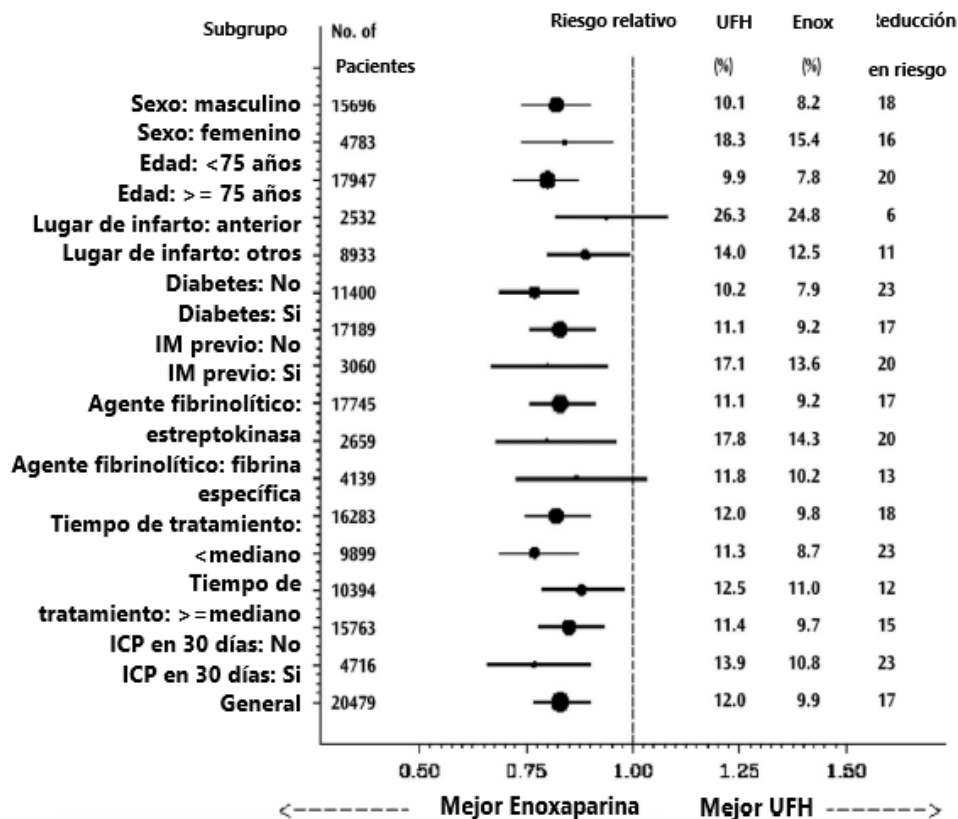
	<b>Enoxaparina sódica (N=10,256)</b>	<b>UFH (N=10,223)</b>	<b>Riesgo Relativo (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Resultado a las 48 horas</b>	n (%)	n (%)		
Muerte o reinfarto de miocardio	478 (4.7)	531 (5.2)	0.90 (0.80 a 1.01)	0.08
- Muerte	383 (3.7)	390 (3.8)	0.98 (0.85 a 1.12)	0.76
- Reinfarto de miocardio	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 Reinfarto de Miocardio	<b>96 (0.9)</b>	622 (6.1)	0.88 (0.79 a 0.98)	0.02

Revascularización Urgente				
<b>Resultado a los 8 días</b>				
Muerte o reinfarto 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
- Reinfarto 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 Reinfarto 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>				
<b>Variable principal de eficacia (muerte o reinfarto de miocardio)</b>	1017 (9.9)	1223 (12.0)	0.83 (0.77 a 0.90)	0.000003
- Muerte	708 (6.9)	765 (7.5)	0.92 (0.84 a 1.02)	0.11
- Reinfarto 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 Reinfarto 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. IC denota intervalos de confianza.

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

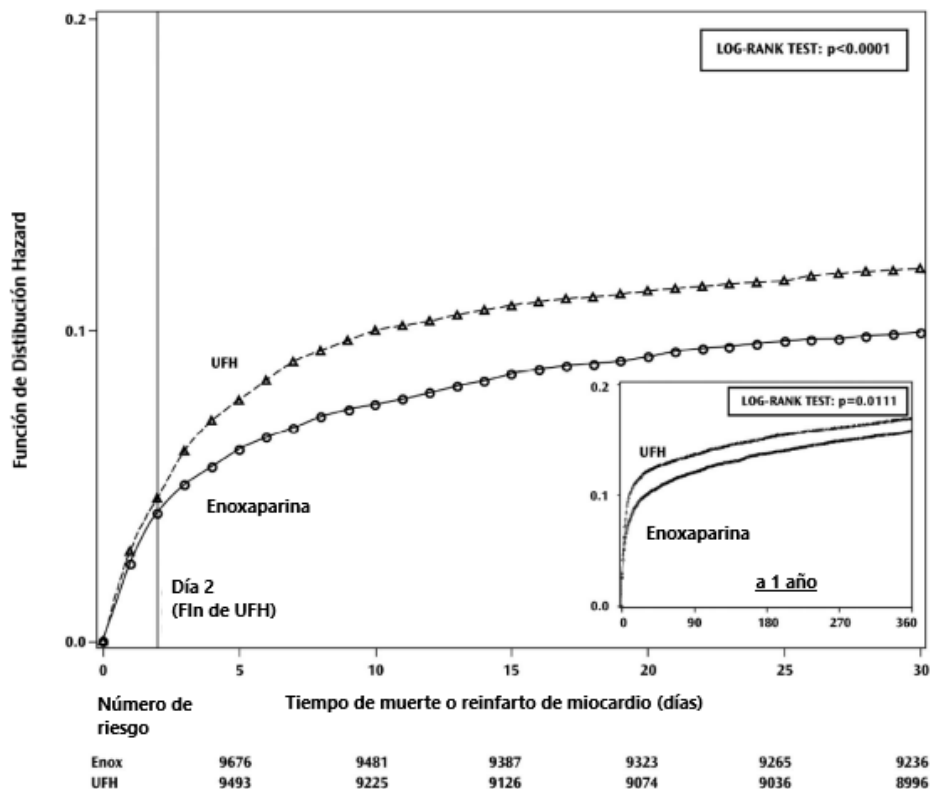
**Figura 1: Riesgos relativos y tasas absolutas de eventos para el criterio principal de valoración a los 30 días en varios subgrupos\***



\* 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 con Enoxaparina sódica en comparación con la heparina no fraccionada (UFH) 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 principal de valoración observado durante los primeros 30 días se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses (consulte la Figura 2).

**Figura 2: Diagrama de Kaplan-Meier: muerte o reinfarto de miocardio a los 30 días: población ITT**



Hay 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 gradual 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 justo después de los tiempos reales de interrupción. Estos resultados proporcionan evidencia de que la HNF 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 la transfusión, o una caída del 15 % en el hematocrito o hemorragia clínicamente evidente, 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. 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 a los 30 días del criterio de valoración compuesto de muerte, reinfarcto 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 %).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Agua para inyección.

### 6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3. Periodo de validez

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento (mes-año) que aparece en los

rotulados. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

RIXANE® 40 mg/0.4 mL Solución Inyectable:

Caja de cartón por 1, 2, 6, 8, 10, 12, 20 y 50 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0.4 mL c/u con aguja 27 G x 1/2" con protector de aguja de poliisopreno y tapón de clorobutilo, con o sin dispositivo de seguridad, contenido en empaque blíster de PET incoloro.

RIXANE® 60 mg/0.6 mL Solución Inyectable:

Caja de cartón por 1, 2, 6, 8, 10, 12, 20 y 50 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0.6 mL c/u con aguja 27 G x 1/2" con protector de aguja de poliisopreno y tapón de clorobutilo, con o sin dispositivo de seguridad, contenido en empaque blíster de PET incoloro.

RIXANE® 80 mg/0.8 mL Solución Inyectable:

Caja de cartón por 1, 2, 6, 8, 10, 12, 20 y 50 jeringas prellenadas de vidrio tipo I incoloro x 0.8 mL c/u con aguja 27 G x 1/2" con protector de aguja de poliisopreno y tapón de clorobutilo, con o sin dispositivo de seguridad, contenido en empaque blíster de PET incoloro.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

### **VENTA CON RECETA MÉDICA**

#### **FABRICADO POR:**

NANJING KING FRIEND BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
China

#### **PARA:**

CAFERMA S.A.C.

Fecha de revisión del texto: Marzo 2024