1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Composición cualitativa y cuantitativa. *2.000 UI (20 mg)/0,2 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables. *4.000 UI (40 mg)/0,4 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables. *6.000 UI (60 mg)/0,6 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables. *8.000 UI (80 mg)/0,8 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 8.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables. *10.000 UI (100 mg)/1,0 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables. *12.000 UI (120 mg)/0,8 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables. *15.000 UI (150 mg)/1 ml.* Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente, de incolora a amarillenta, valor de pH 5,5-7,5. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** CLEXANE está indicado en adultos para: · la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica. · la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. · el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. · tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo. · la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. · el síndrome coronario agudo: - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto.* El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo. · En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado. En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa. · En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía. - Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor. - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica. *Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos.* La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días. *Tratamiento de la TVP y el EP.* Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/ kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg). El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2). En el tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente. La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC durante 5 a 10 días, seguida de una inyección SC una vez al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante continuo se debe reevaluar después de 6 meses de tratamiento. *Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis.* La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis. *Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo.* · Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento. · Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. - Para dosificación en pacientes ≥75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". - Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en la población pediátrica. *Pacientes de edad avanzada.* Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4). Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4. *Insuficiencia hepática.* Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). *Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2). - Insuficiencia renal grave.* No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

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

Indicación	Pauta posológica de dosificación
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día
Tratamiento de la TVP y el EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento extendido de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis. - *Insuficiencia renal leve o moderada.* Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. Forma de administración. No se debe administrar CLEXANE por vía intramuscular. · Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y el EP, tratamiento extendido de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC. · Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. · Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis. La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. · Técnica de la inyección SC: La inyección

se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda. No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas. Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana. La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración. Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección. En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento. · Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo): Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) - 5% dextrosa en agua. - Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg). Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV. - Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo. Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg). Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar. Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), se recomienda utilizar una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, y una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV. Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.
Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso [kg]	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando esta diluida hasta una concentracion final de 300 UI (3 mg)/ml [ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5

Peso [kg]	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml [ml]
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

· Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis. Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales. · *Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK).* Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)]. Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas. Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico. · *Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD).* Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD. Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD. Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección 4.4). - *A dosis utilizadas para profilaxis.* Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas. El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial. - *A dosis utilizadas para tratamiento.* Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver también sección 4.3). Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/ min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter. Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado. Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **4.3 Contraindicaciones.** Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con: · Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; · Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4); · Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales; · Anestesia espinal o epidural o anestesia loco-regional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** · *General.* Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiablemente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio. · *Antecedentes de TIH (>100 días).* Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoide de sodio o lepirudina). · *Monitorización del recuento de plaquetas.* En pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas por debajo de 80 g/L, el tratamiento anticoagulante solo se puede considerar caso por caso y se recomienda un control cuidadoso. Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardiaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas. · *Hemorragia.* Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: alteraciones de la hemostasis, antecedentes de úlcera péptica, ictus isquémico reciente, hipertensión arterial grave, retinopatía diabética reciente, cirugía neuro u oftalmológica, uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5). · *Pruebas analíticas.* A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica. · *Anestesia espinal/epidural o punción lumbar.* No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección 4.3). Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales. Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver sección 5.2). Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección 4.2). Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas. · *Necrosis cutánea / vasculitis cutánea.* Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. · *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea.* Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen

signos de hemorragia o la formación de hematomas. · *Endocarditis infecciosa aguda*. Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considerada absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo. · *Válvulas cardiacas mecánicas*. No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardiacas en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. · *Mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas mecánicas*. No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo. · *Pacientes de edad avanzada*. En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección 4.2 y sección 5.2). · *Insuficiencia renal*. En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2). No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección 4.2). No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). · *Insuficiencia hepática*. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa (ver sección 5.2). · *Pacientes con bajo peso corporal*. En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica (ver sección 5.2). · *Pacientes obesos*. Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. Nose ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m^2) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo. · *Hiperpotasemia*. Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección 4.8), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección 4.5). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo. · *Trazabilidad*. HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado. · *Sodio*. Para los pacientes que reciben dosis superiores a 210 mg/día, este medicamento contiene más de 24 mg de sodio en cada dosis. Esto es equivalente a 1,2% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. · *Pustulosis exantemática generalizada aguda*. Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Uso concomitante no recomendado: · *Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)*. Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como: - Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco, - Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección 4.2). Uso concomitante con precaución: Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos: · *Otros medicamentos que afectan la hemostasia como*: · Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado, · Dextrano 40. · Glucocorticoides sistémicos. · *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio*: Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo. Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido un necesidad clara. Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas protésicas (ver sección 4.4). Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4). Lactancia. No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar CLEXANE durante la lactancia. Fertilidad. No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas. En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante). El perfil de seguridad de enoxaparina para el tratamiento extendido de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP. Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas. A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización). Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos. *Trastornos de la sangre y del tejido linfático*. · Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis. · Raras: eosinofilia*, casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4). *Trastornos del sistema inmunológico*. · Frecuentes: reacción alérgica. · Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*. *Trastornos del sistema nervioso*. · Frecuentes: dolor de cabeza*. *Trastornos vasculares*. · Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4). *Trastornos hepatobiliares*. · Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles >3 veces del límite superior de normalidad). · Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*. · Raras: lesión hepática colestásica*. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*. · Frecuentes: urticaria, prurito, eritema. · Poco frecuentes: dermatitis bullosa. · Raras: alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenónemos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas). Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos. · Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). *Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo*. · Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*. · Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción). · Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección. *Exploraciones complementarias*. · Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Hemorragias*. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

.

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento extendido de la TVP y el EP en paciente con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[a]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[a]**	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[a]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes[D]:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia[a]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[a]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[a]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal. [b]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo de un registro que incluye 3.526 pacientes (ver sección 5.1).
Trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 Monitorización del recuento de plaquetas).

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento extendido de la TVP y el EP en paciente con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[c]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[c]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis[c], trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[c]: Incremento de plaquetas >400 G/L. Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Signos y síntomas. La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba. Tratamiento. Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina). **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos: heparinas, Código ATC: B01AB05. Efectos farmacodinámicos. La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se ha disociado las actividades antitrombóticas y anticoagulantes de la heparina estándar. El principio activo es la sal de sodio. En sistema purificado *in vitro*, enoxaparina sódica posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una actividad débil anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg) con una relación entre estas dos actividades de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII) teniendo en humanos actividad antitrombótica. Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado más propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina en individuos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos. Esto incluye la inhibición ATIII dependiente de otros factores de coagulación como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de las vías del factor tisular (IVFT) así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico global de la enoxaparina sódica. Cuando se utiliza en tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente al TTPa. Cuando se usa en tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar alrededor de 1,5-2,2 veces el tiempo de control de la actividad pico. Eficacia clínica y seguridad. *Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada con cirugía.* · Profilaxis extendida de TEV después de cirugía ortopédica. En un estudio doble ciego de profilaxis extendida en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día SC, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sagrado mayor. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin enfermedad TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera inicialmente tratados, durante la hospitalización, con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día SC bien de placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, para ambos TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] frente a placebo 45 [34,4%]; p=0,001) y TVP proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] frente a placebo 28 [21,4%]; p≤0,001). No se encontró diferencias en sangrados mayores entre el grupo enoxaparina sódica y el grupo placebo. Profilaxis extendida de TEV después de cirugía oncológica. Un ensayo multicéntrico doble ciego, comparó una pauta posológica de profilaxis de cuatro semanas y uno de una semana de enoxaparina sódica en términos de seguridad y eficacia, en 332 pacientes sometidos a cirugía selectiva oncológica pélvica o abdominal. Los pacientes recibieron diariamente enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) durante de 6 a 10 días, y fueron entonces asignados aleatoriamente para recibir bien enoxaparina sódica bien placebo, durante otros 21 días. Se realizó venografía bilateral entre los días 25º y 31º, o más tempranamente si hubo síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante 4 semanas después de cirugía oncológica pélvica o abdominal redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, comparado con la profilaxis de enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (n=20) en el grupo placebo y 4,8% (n=8) en el grupo enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. No hubo diferencias significativas en las tasas de sangrado u otras complicaciones durante los períodos doble ciego o seguimiento. *Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda que se espera que induzca limitaciones de movilidad.* En un estudio multicéntrico doble ciego y grupos paralelos, se comparó enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante una enfermedad aguda (definida como distancia que puede ser recorrida a pie <10 metros durante ≤3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA Clase III o IV); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada, e infección aguda o reuma agudo; si estaba asociado al menos con un factor de riesgo para TEV (edad ≥75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal, e insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardiaca crónica). Un total de 1.102 pacientes fueron reclutados en el estudio, y 1.073 pacientes fueron tratados. El tratamiento continuó durante de 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administró a una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC, enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de TEV comparado con el placebo. Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC n (%)	**Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos los pacientes médicos tratados durante una enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
· TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
· TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV= eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP, y muerte considerada como tromboembólica en origen. p valor frente a placebo = 0,0002			

A los aproximadamente 3 meses después del reclutamiento, la incidencia de TEV permaneció significativamente más baja en el grupo de tratamiento de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) frente al grupo de tratamiento placebo. La ocurrencia de sangrado mayor y total fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg), y 12,6% y 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg). *Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.* En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, se aleatorizaron 900 pacientes con TVP aguda en extremidades inferiores con o sin EP en un tratamiento en pacientes hospitalarios, a (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (iii) heparina IV en bolo (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para conseguir una TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizaron un total de 900 pacientes en el estudio y se trataron todos los pacientes. Todos los pacientes recibieron también warfarina de sodio (dosis ajustada de acuerdo al tiempo de protombina para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas de iniciación del tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. El tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar se administró durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el objetivo

INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día SC n (%)**	**Tratamiento con heparina IV para el ajuste del TTPa n (%)**
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
· Sólo IVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
· IVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
· EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP). *Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento por TEV total fueron: - enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5). - enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).			

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo heparina. *Tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.* En ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, las tasas notificadas de TEV recurrente en pacientes tratados con enoxaparina administrada una vez o dos veces al día durante 3 a 6 meses parecen comparables a las de warfarina. La efectividad en el entorno de la vida real se evaluó en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomático y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras afecciones trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y tratamiento extendido hasta 6 meses (una vez al día solo), 1.854 pacientes recibieron el régimen inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y tratamiento extendido hasta 6 meses (dos veces al día solo), y 687 pacientes recibieron 1,0 mg/kg dos veces al día como tratamiento inicial seguido de 1,5 mg/kg una vez al día (dos veces al día-una vez al día) como tratamiento extendido hasta 6 meses. La duración media y mediana del tratamiento hasta el cambio de régimen fue de 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas para la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver tabla), con la enoxaparina cumpliendo con el criterio preestablecido de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto a los riesgos relativos de sangrado mayor (mortal o no mortal) y muerte por cualquier causa (ver tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT.

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

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

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

Resultado N (%) (IC 95%)	**Enoxaparina todos los regímenes** N=1.432	**Enoxaparina todos los regímenes**					**HBPMs autorizadas en UE** N=428
		Enoxaparina OD (una vez al día) N=444	**Enoxaparina BID (dos veces al día)** N=529	**Enoxaparina de BID a OD** N=406	**Enoxaparina de OD a BID** N=14	**Enoxaparina Más de un intercambio** N=39	
Recurrencia de TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sangrado mayor (mortal y no mortal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sangrado no mayor clínicamente significativo	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Muerte por todas las causas	666 (46,5%) (43,9%- 49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP mortal o muerte relacionada con hemorragia mortal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

*Todos los datos con un IC del 95%. *Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.* En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes reclutados en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, asociada con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6% (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%). No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC. *Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.* En un estudio multicéntrico extenso, 20.479 pacientes con IAMCEST susceptibles de recibir tratamiento con un fibrinolítico fueron aleatorizados recibiendo bien enoxaparina sódica en un solo bolo IV de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas SC o bien heparina no fraccionada IV basándose en el TTPa durante 48 horas para heparina no fraccionada. Todos los pacientes fueron tratados también con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia posológica de enoxaparina sódica fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes de edad avanzada de al menos 75 años de edad. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica fueron administradas hasta el alta hospitalaria o hasta un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero). 4.716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, recibiendo el apoyo de un antitrombótico con el medicamento del estudio de forma ciega. De esta manera, para los pacientes en tratamiento con enoxaparina, la ICP fue realizada con enoxaparina sódica (sin cambio) utilizando la pauta posológica establecida en estudios previos, es decir, no recibiendo una dosis adicional, si la última administración SC fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, la administración de un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración SC fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo. Enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable principal, compuesta de muerte por cualquier causa o por reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, comparado con el 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con una reducción de un 17% del riesgo relativo (p<0,001). Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes en varios resultados de eficacia, surgieron en 48 horas, en cuyo momento hubo una reducción del 35% del riesgo relativo para el reinfarto, en comparación con el tratamiento con heparina fraccionada (p<0,001). Los efectos beneficiosos de enoxaparina sódica respecto a la variable principal fueron consistentes en todos los subgrupos claves incluyendo la edad, el género, la zona del infarto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo de tratamiento con el medicamento del estudio. Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% del riesgo relativo, p = 0,27 para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor (p<0,0001) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una 17% de reducción del riesgo relativo a favor del tratamiento con enoxaparina sódica. La incidencia de sangrado mayor a los 30 días fue significativamente mayor (p<0,0001) en el grupo enoxaparina sódica (2,1%) frente al grupo heparina (1,4%). Hubo una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal en el grupo enoxaparina sódica (0,5%) frente al grupo heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica frente al 0,7% con heparina). El efecto beneficioso de enoxaparina sódica sobre el primer objetivo que se observó durante los primeros 30 días, se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses. *Insuficiencia hepática.* Basándose en los datos publicados, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh B-C) parece ser seguro y efectivo previniendo la trombosis de la vena porta. Se debe tener en cuenta que los estudios publicados podrían tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a que estos pacientes tienen un aumento potencial del riesgo de sangrado (ver sección 4.4) y no se han realizado estudios formales de búsqueda de dosis en pacientes cirróticos (categoría Child-Pugh ni A, ni B ni C). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Características generales. Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica han sido estudiados en un primer término a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y también anti-IIa, a los intervalos de dosis recomendados tras la administración SC única y repetida y tras la administración IV única. La determinación de la actividad farmacocinética de anti-Xa y anti-IIa se efectúa por métodos amidolíticos validados. Absorción. La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %. Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y pautas de dosificación. El nivel de actividad anti-Xa máximo medio en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti- Xa/ml, tras la administración SC única de dosis de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg, y 1,5 mg/kg), respectivamente. Un bolo IV de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas proporcionó un pico inicial de concentración anti-factor de Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y con una media de exposición correspondiente al 88% de las concentraciones en equilibrio estable. Se consiguió el equilibrio estable en el segundo día del tratamiento. Tras administraciones repetidas SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y pautas

posológicas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó a los 2 días con un promedio de niveles de exposición un 15% más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones SC repetidas con la pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, el equilibrio se alcanza del día 3 al 4, con una exposición alrededor del 65% más elevada que tras una única dosis y con niveles medios de pico y valle de 1,2 y 0,52 UI/ml, respectivamente. El volumen de inyección y la concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/ml no afecta a los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos. La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intrapaciente e interpaciente es baja. Tras administraciones repetidas SC no tiene lugar ninguna acumulación. La actividad plasmática anti-IIa tras la administración SC es aproximadamente diez veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la administración SC y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente. Distribución. El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cercano al volumen de sangre. Biotransformación. La enoxaparina sódica se metaboliza en un primer paso en el hígado por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo con potencia biológica muy reducida. Eliminación. La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg). La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida. El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada.* Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4). *Insuficiencia hepática.* En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, se asoció una disminución en la actividad máxima anti-Xa con el aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluado por las categorías Child-Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a la disminución en los niveles de ATIII secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática. *Insuficiencia renal.* En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida. En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 65% mayor tras administraciones SC repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4). *Hemodiálisis.* La farmacocinética de enoxaparina sódica parece ser similar a la de la población control, después de una dosis IV única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 ó 1,0 mg/kg), sin embargo, la AUC fue dos veces mayor que el control. *Peso.* Tras repetidas administraciones SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevada en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/m^2) comparado con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de la actividad anti-Xa en plasma no estaba aumentada. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración SC. Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración SC única, la exposición anti-Xa es un 52% superior en las mujeres con bajo peso (<45 Kg) y un 27% superior en hombres con bajo peso (<57 kg) tras una dosis única de 40 mg, cuando se comparó con sujetos control con peso normal (ver sección 4.4). Interacciones farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina sódica y los medicamentos trombolíticos cuando se administraron concomitantemente. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en estudios de toxicidad SC en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad SC e IV en ratas y monos a dosis de 10 mg/kg/día en la semana 26. Enoxaparina sódica no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro*, que incluyen el test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, y actividad *no clastogénica* basado en el test *in vivo* de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y test *in vivo* de aberración cromosómica en médula ósea de rata. Estudios realizados en ratas y conejos gestantes a dosis SC de enoxaparina sódica de hasta 30 mg/kg/día no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos o fetotoxicidad. Enoxaparina resultó no tener efecto sobre la fertilidad o capacidad reproductora de ratas hembras o machos cuando se administraron dosis SC de hasta 20 mg/kg/día. **6 . DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Inyección SC. No mezclar con otros productos. Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCEST). Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 4.2. **6.3 Periodo de validez.** Jeringas precargadas. CLEXANE 2.000 UI, CLEXANE 4.000 UI, CLEXANE 6.000 UI, CLEXANE 8.000 UI, CLEXANE 10.000 UI: 3 años. CLEXANE 12.000 UI, CLEXANE 15.000 UI: 2 años. Solución diluida. La solución diluida se debe utilizar inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25º C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml, 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml: solución inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (clorobutilo y bromobutilo) y una aguja para inyección (con dispositivo automático de seguridad ERIS™ o PREVENTIS™ o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 jeringas precargadas, y en envases múltiples de 9 x 10, 100 x 10 y 200 x 10 jeringas precargadas. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml, 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml, 10.000 UI (100 mg)/1 ml: solución inyectable en jeringa precargada graduada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (con dispositivo automático de seguridad ERIS™ o PREVENTIS™ o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 jeringas precargadas y en envases múltiples de 3 x 10 y 9 x 10 jeringas precargadas. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml y 15.000 UI (150 mg)/1 ml: solución inyectable en jeringa precargada graduada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (clorobutilo y bromobutilo) y una aguja para inyección (con dispositivo automático de seguridad ERIS™ o PREVENTIS™ o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 jeringas precargadas y en envases múltiples de 3 x 10 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La jeringa precargada está lista para ser utilizada. Para el método de administración ver sección 4.2. Usar sólo si la solución es transparente, de incolora a amarillenta. Las jeringas precargadas se suministran con o sin dispositivo automático de seguridad. Las instrucciones para su uso se presentan en el prospecto. Cada jeringa es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** sanofi-aventis, S.A. C/ Roselló i Porcel, 21 08016 Barcelona (España). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58502. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58503. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62470. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62471. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62472. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63002. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63000. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada: 26 octubre 1989/ julio 2007. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: 26 octubre 1989/ julio 2007. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 24 abril 2000/ octubre 2009. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 22 mayo 2000/ noviembre 2009. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Febrero 2022. **Representante Local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Roselló i Porcel, 21 08016 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos **http://www.ema.europa.eu. 11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671993.0): PVP: 3,68 €, PVP IVA: 3,82 €; 10 jeringas (CN 671972.5): PVP: 18,42 €, PVP IVA: 19,15 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639484.7): PVP: 60,77 €, PVP IVA: 63,20 €. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671996.1): PVP: 7,37 €, PVP IVA: 7,66 €; 10 jeringas (CN 671975.6): PVP: 36,82 €, PVP IVA: 38,29 €; 30 jeringas (CN 671995.4): PVP: 110,48 €, PVP IVA: 114,90 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639492.2): PVP: 121,23 €, PVP IVA: 126,39 €. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671976.3): PVP: 10,55 €, PVP IVA: 10,97 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671997.8): PVP: 52,75 €, PVP IVA: 54,86 €; 30 jeringas (CN 672593.1): PVP: 151,33 €, PVP IVA: 157,38 €. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671977.0): PVP: 11,03 €, PVP IVA: 11,47 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671998.5): PVP: 55,16 €, PVP IVA: 57,37 €; 30 jeringas (CN 675294.4): PVP: 156,16 €, PVP IVA: 162,41 €. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671978.7): PVP: 13,79 €, PVP IVA:14,35 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671999.2): PVP: 68,94 €, PVP IVA: 71,70 €; 30 jeringas (CN 675195.4): PVP: 183,72 €, PVP IVA: 191,07 €. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671979.4): PVP: 82,75 €, PVP IVA: 86,06 €; 30 jeringas (CN 675296.8): PVP: 211,27 €, PVP IVA 219,72 €. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671980.0): PVP: 103,42 €, PVP IVA: 107,57 €; 30 jeringas (CN 675297.5): PVP: 257,61 €, PVP IVA: 267,91 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Aportación reducida. En el caso de la indicación tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, financiado para CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml, CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml y CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.