ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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.

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 (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

  En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. 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 (p. 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 (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- *Insuficiencia renal grave*

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

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

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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- *Técnica de la inyección SC*

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.
Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
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. Después de la administración, no frote el sitio de inyección.

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

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

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

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

- *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, el volumen sobrante deber ser desechado 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba 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 TVP 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 ensayos 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 ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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).

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]**	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes[β]:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis[β] trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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 la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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) 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, 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 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, la 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 TVP con o sin EP

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

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina todos los regímenes					HBPMs autorizadas en la UE
		Enoxaparina OD	Enoxaparina BID	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un cambio	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).
No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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 en investigación 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, se administró 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.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.
El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado 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 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el 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, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. 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 reacciones adversas 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 subcutánea

No mezclar con otros medicamentos

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)

Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución de cloruro de sodio normal (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,2 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja

Envases de:
- 1, 2, 6, 10, 20 y 50 jeringa(s) precargada(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10 y 20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

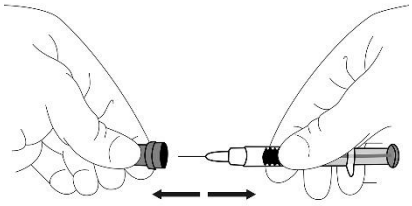
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

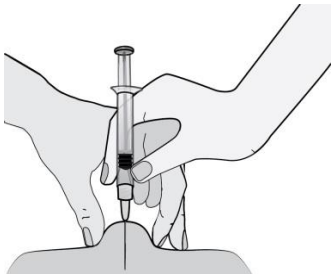


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

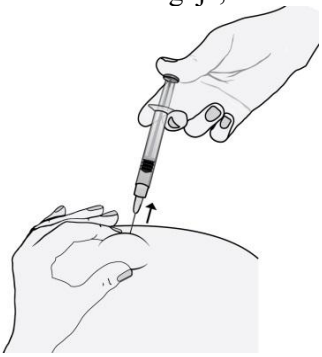
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.



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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.

- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

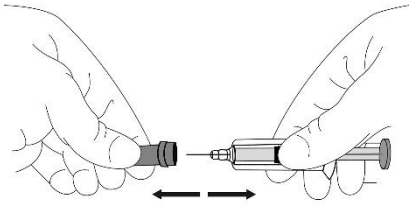
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

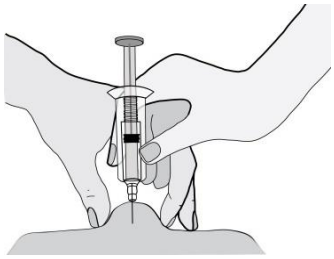


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

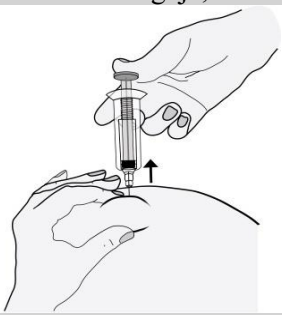
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



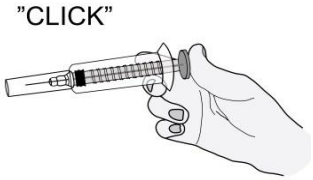
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revíse si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

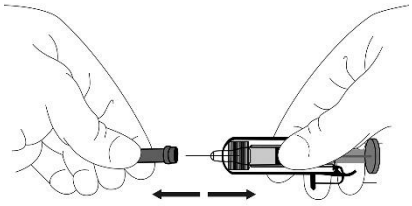
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

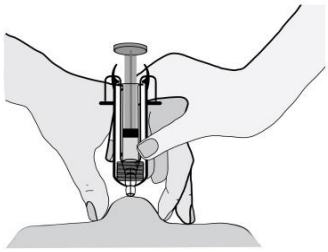


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

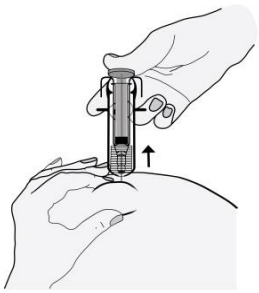
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

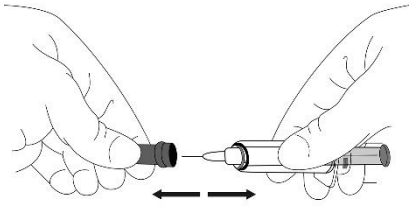
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

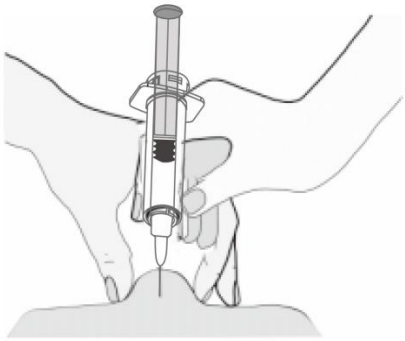


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

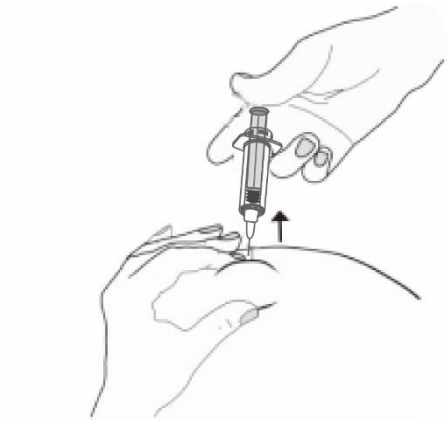
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



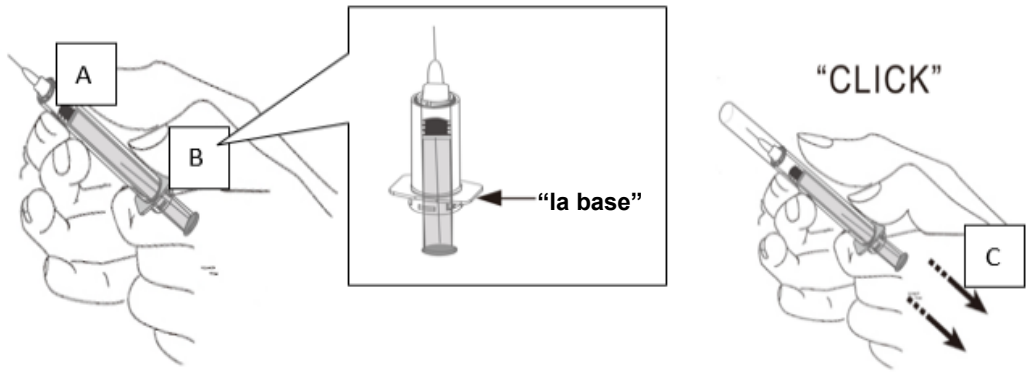
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021

EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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.

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 (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

  En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. 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 (p. 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 (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- *Insuficiencia renal grave*

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

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

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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- *Técnica de la inyección SC*

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.
Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
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. Después de la administración, no frote el sitio de inyección.

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

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

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

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

- *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, el volumen sobrante deber ser desechado 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyeactables) 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba 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 TVP 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 ensayos 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 ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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).

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]**	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes[β]:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis[β] trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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 la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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) 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, 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 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, la 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 TVP con o sin EP

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

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina todos los regímenes					HBPMs autorizadas en la UE
		Enoxaparina OD	Enoxaparina BID	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un cambio	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).
No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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 en investigación 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, se administró 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.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.
El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado 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 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el 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, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. 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 reacciones adversas 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 subcutánea
No mezclar con otros medicamentos.

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)
Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,4 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color amarillo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Envases de:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja
- 2, 6, 10, 20 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

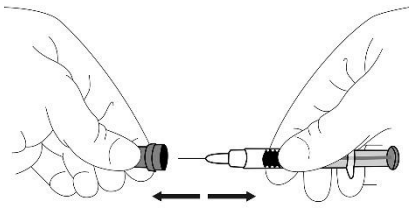
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

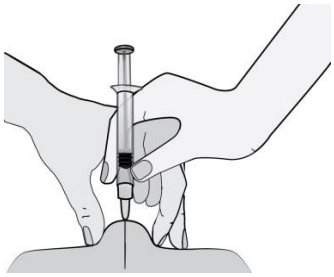


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

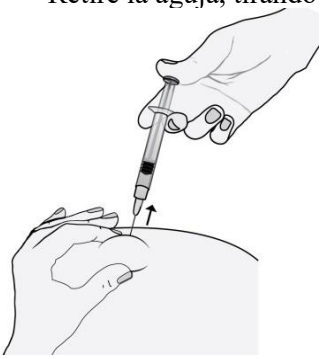
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.



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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo

por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

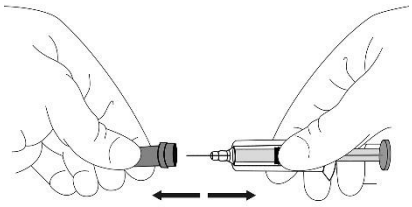
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

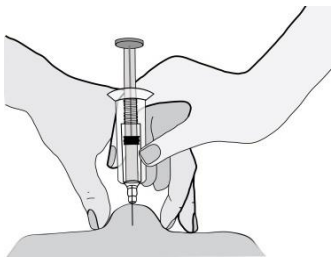


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

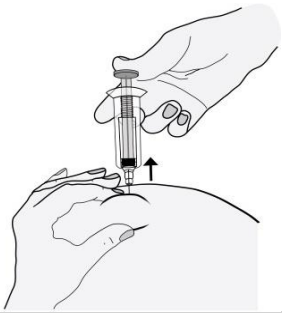
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



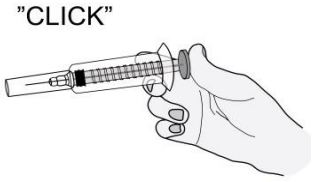
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

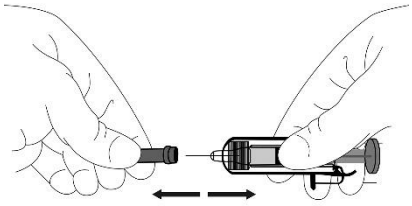
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

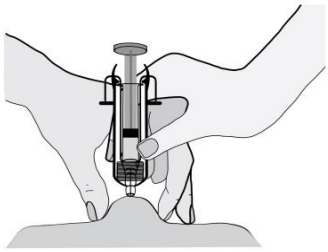


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

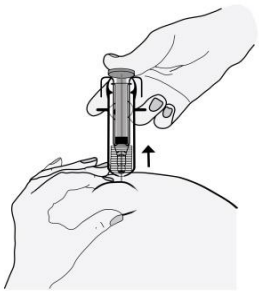
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

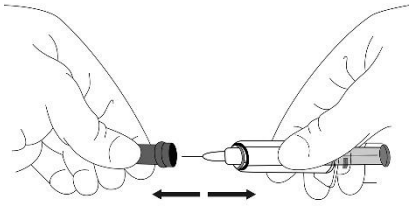
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

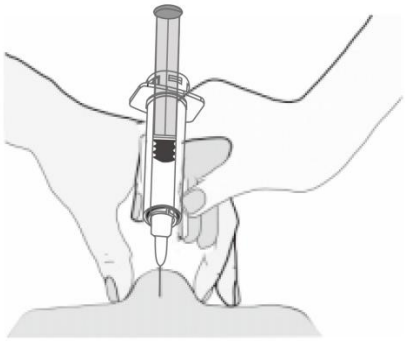


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

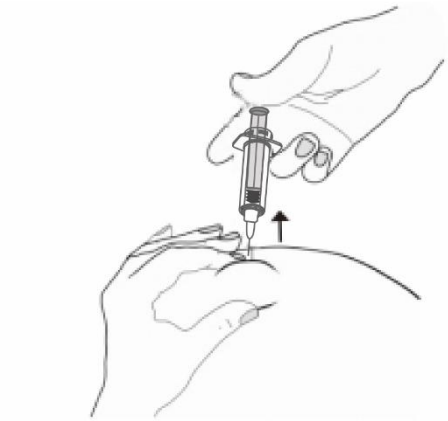
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



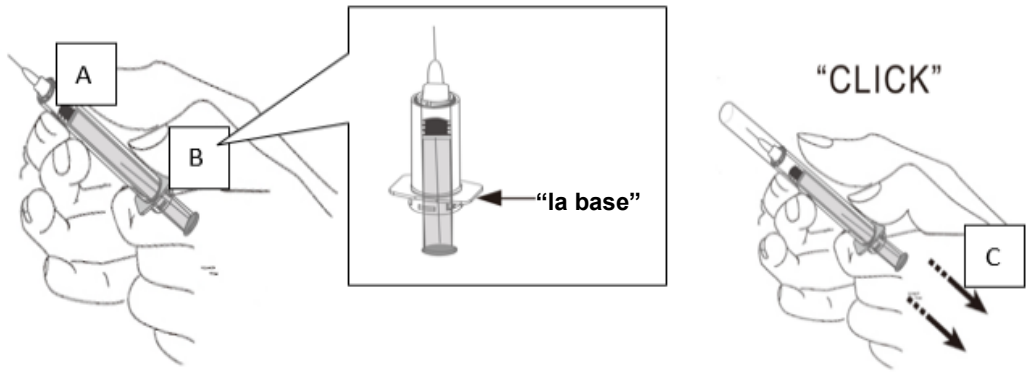
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024

EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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.

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 (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

  En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. 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 (p. 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 (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- *Insuficiencia renal grave*

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

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

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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- *Técnica de la inyección SC*

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.
Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
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. Después de la administración, no frote el sitio de inyección

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

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

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

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

  - *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, el volumen sobrante debe ser desechado 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;

Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba 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 TVP 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 ensayos 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 ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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)

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]**	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes[β]:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis[β] trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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 la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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) 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, 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 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, la 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 TVP con o sin EP

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

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina todos los regímenes					HBPMs autorizadas en la UE
		Enoxaparina OD	Enoxaparina BID	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un cambio	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).
No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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 en investigación 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, se administró 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.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.
El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado 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, el 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, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 reacciones adversas 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 subcutánea
No mezclar con otros medicamentos.

Inyección IV en bolo(únicamente para la indicación IAMCEST)
Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,6 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color naranja. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja

Envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20, 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

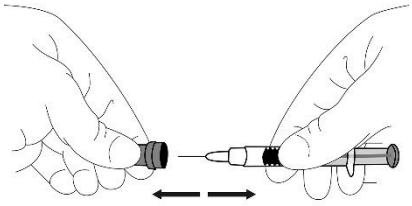
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

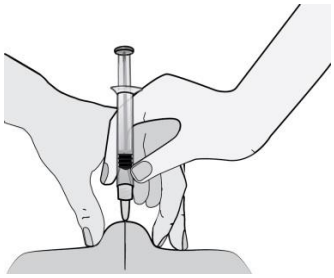


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

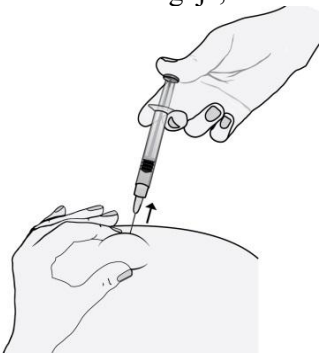
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.



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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.

- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

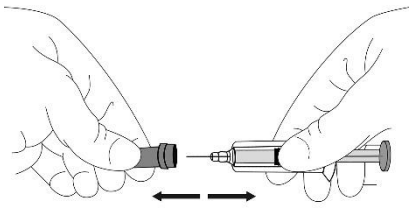
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

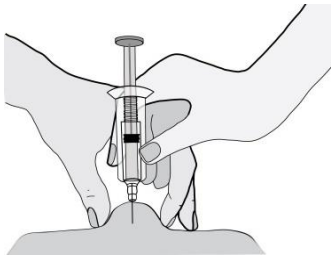


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

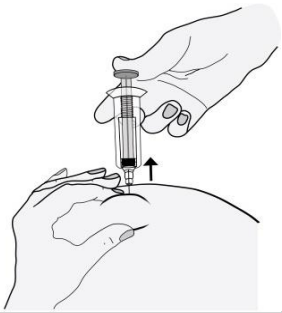
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



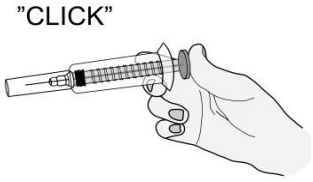
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado la forma de hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

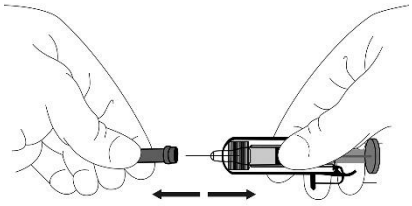
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

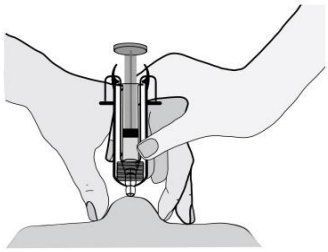


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

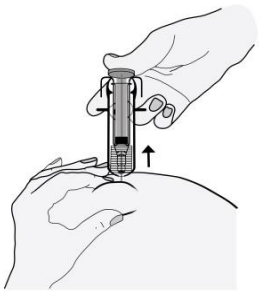
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixacon una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

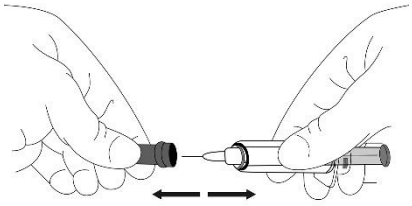
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

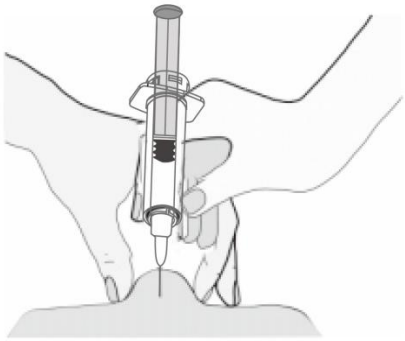


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

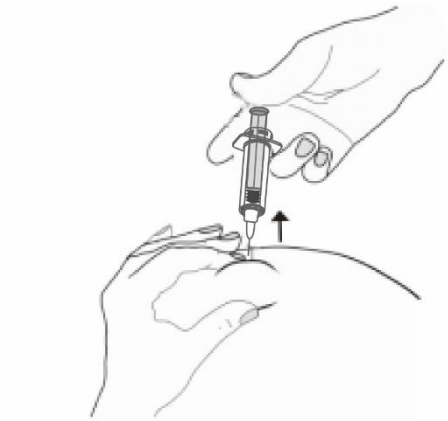
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



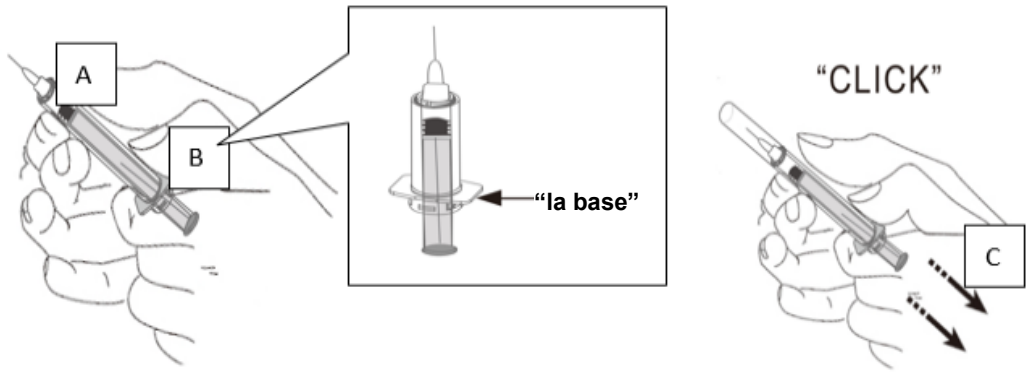
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026

EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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.

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 (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

  En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. 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 (p. 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 (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- *Insuficiencia renal grave*

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

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

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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- *Técnica de la inyección SC*

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.
Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
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. Después de la administración, no frote el sitio de inyección.

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

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

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

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

  - *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, el volumen sobrante debe ser desechado 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o al 5% en agua para preparaciones inyectables) 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba 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 TVP 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 ensayos 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 ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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)

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]**	*Muy frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes[β]:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia[α]** *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis[β]** *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis[β] trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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 la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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) 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, 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 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, la 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 TVP con o sin EP

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

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina todos los regímenes					HBPMs autorizadas en la UE
		Enoxaparina OD	Enoxaparina BID	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un cambio	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).
No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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 en investigación 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, se administró 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.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.
El aclaramiento renal de fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada, y el total de la excreción renal de los fragmentos activos y no activos el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado 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 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el 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, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. 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 reacciones adversas 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 subcutánea
No mezclar con otros medicamentos.

Inyección IV en bolo(únicamente para la indicación IAMCEST)
Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,8 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color rojo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja

Envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20, 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

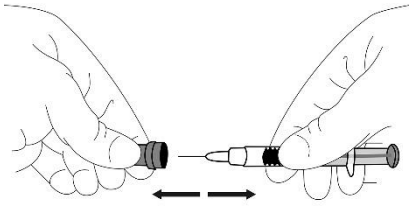
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

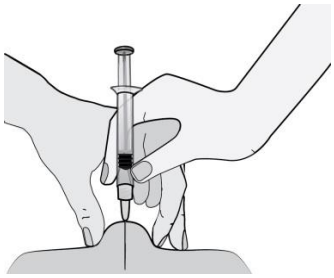


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

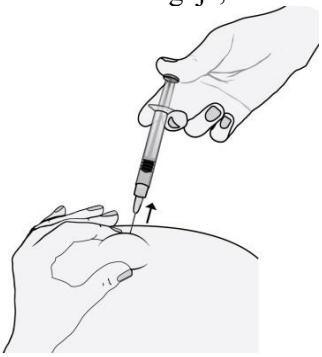
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.



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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor de objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.

- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

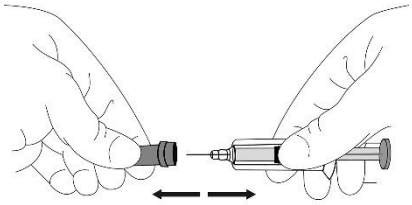
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

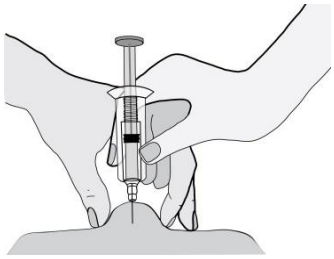


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

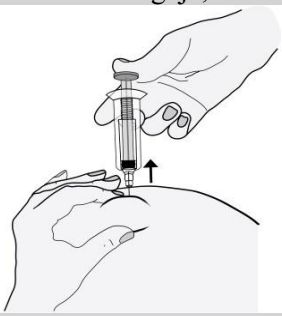
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



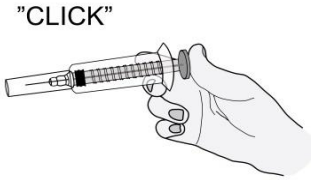
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

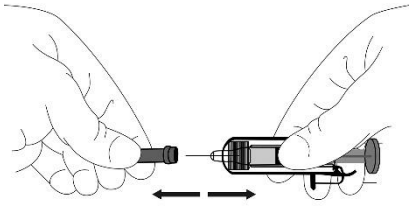
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

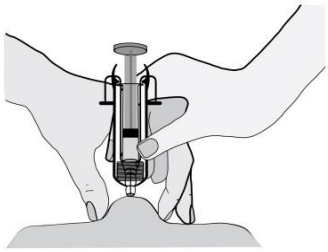


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

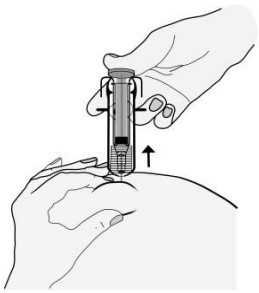
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

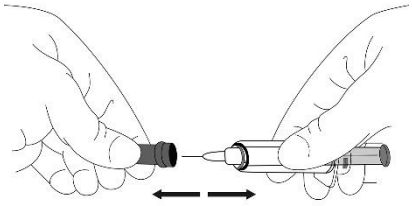
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

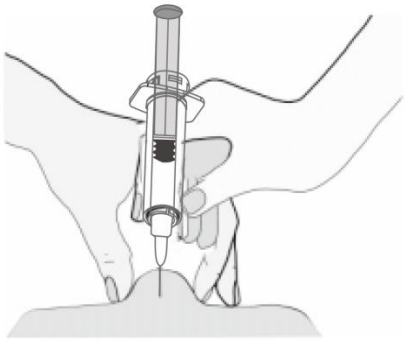


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

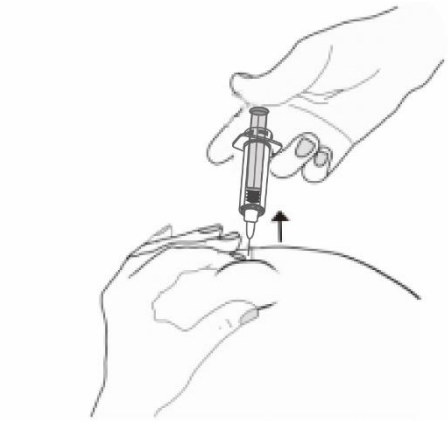
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



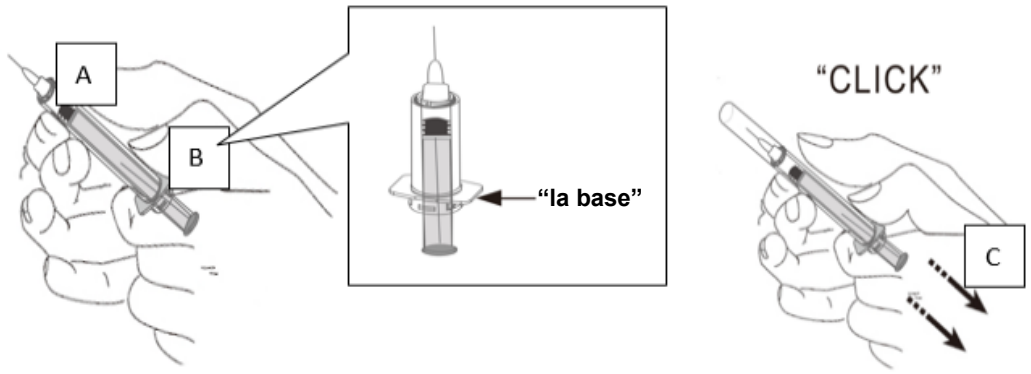
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029

EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

  En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. 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 (p. 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 (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes).
Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo “Insuficiencia renal” y sección 4.4.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- *Insuficiencia renal grave*

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

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

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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

- *Técnica de la inyección SC*

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.
Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
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. Después de la administración, no frote el sitio de inyección.

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

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

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

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

- *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, el volumen sobrante debe ser desechado 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba 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 TVP 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 ensayos 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 ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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)

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* **Hemorragia** [α] *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia** [α]	*Muy frecuentes:* **Hemorragia** [α] *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes* [β]*:* **Hemorragia**	*Frecuentes:* **Hemorragia** [α] *Raras:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frecuentes:* **Hemorragia** [α] *Poco frecuentes:* **Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis** [β] *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Muy frecuentes:* **Trombocitosis** [β] *Frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuencia no conocida:* **Trombocitopenia**	*Poco frecuentes:* **Trombocitopenia**	*Frecuentes:* **Trombocitosis** [β] **trombocitopenia** *Muy raras:* **Trombocitopenia inmunoalérgica**

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.

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 la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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) 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, 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 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, la 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 TVP con o sin EP

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, (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 4de 5 días hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de

recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Otras HBPM n=925**	**Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]**
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]

Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	**Enoxaparina todos los regímenes**						**HBPMs autorizadas en la UE**
	Enoxaparina todos los regímenes	**Enoxaparina OD**	**Enoxaparina BID**	**Enoxaparina BID a OD**	**Enoxaparina OD a BID**	**Enoxaparina Más de un cambio**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6 % (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).
No hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el lugar de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

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 en investigación 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, se administró 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.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 es de 0,74 l/h después de una perfusión IV durante 6 h de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
La eliminación parece ser monofásica con una semivida de aproximadamente 5 horas tras una única dosis SC hasta aproximadamente 7 horas, tras una dosificación repetida.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Según los resultados de un análisis farmacocinético de la población, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en pacientes de edad avanzada respecto a sujetos jóvenes cuando la función renal es normal. Sin embargo, como se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada podrían mostrar una reducción en la eliminación de enoxaparina sódica (ver 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado 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 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el 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, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. 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 reacciones adversas 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 subcutánea

No mezclar con otros medicamentos.

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)
Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada
3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.
8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja

Envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 y 90 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20, 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

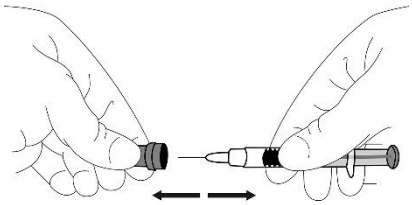
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior estransparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

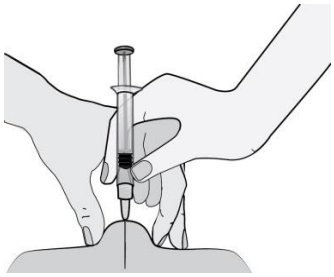


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.

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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

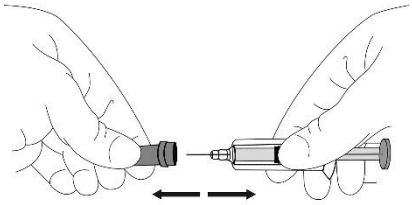
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

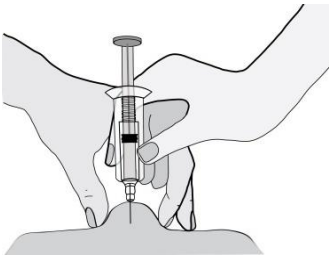


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

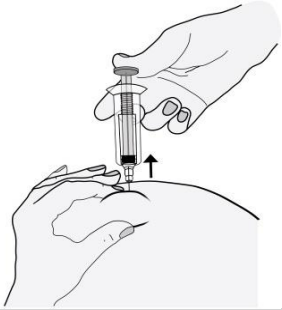
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



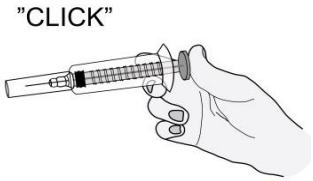
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

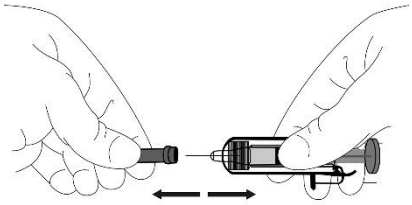
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

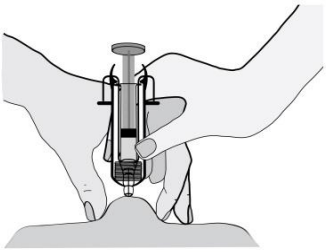


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

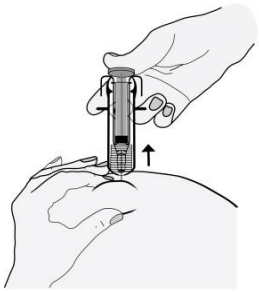
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

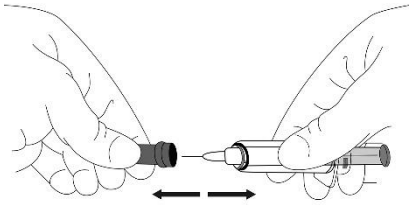
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

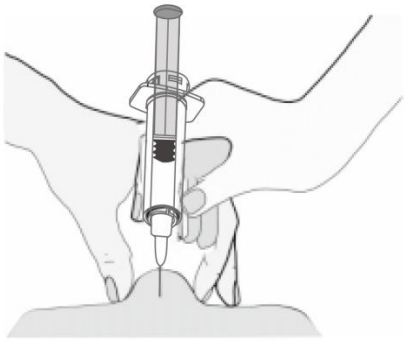


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

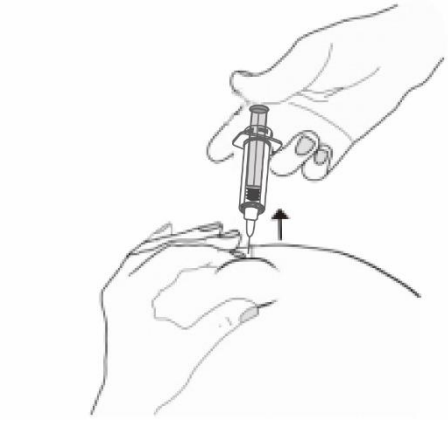
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90 º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



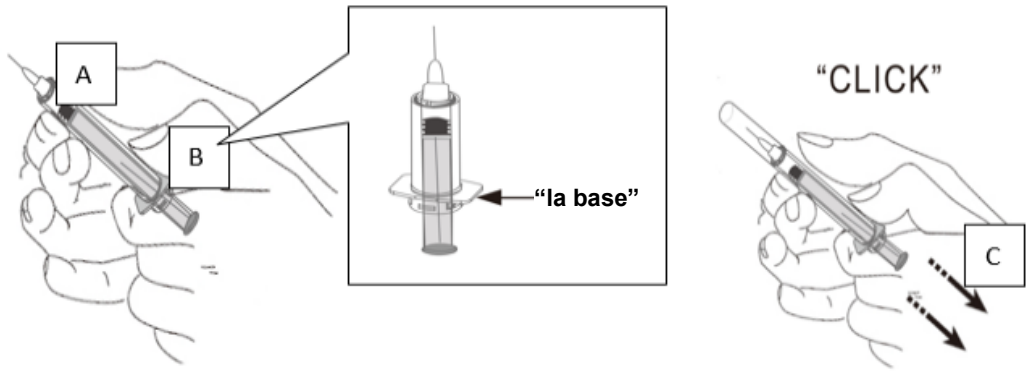
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea. 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 (p. 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 subcutánea, 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 (p. 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 tratados
La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía inyección subcutánea.
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

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

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

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por inyección subcutánea 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 subcutánea de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración subcutánea de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis subcutánea). 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 por vía subcutánea 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 intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. No hay datos disponibles.

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 intravenoso. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por inyección subcutánea cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía subcutánea, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía subcutánea 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) de forma subcutánea una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea una vez al día
Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo intravenoso inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal de forma subcutánea 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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrar se por esta vía.

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía inyección subcutánea.

- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Técnica de la inyección SC

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

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, se deben utilizar las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. 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. Después de la administración, el sitio de inyección no debe frotarse.

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

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

Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 de cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

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, el volumen sobrante debe ser desechado 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 intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea 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 intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.
Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una

solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera:
30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa se deben extraer y desechar. La totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica se debe inyectar en los restantes 20 ml de la bolsa. El contenido de la bolsa debe agitarse suavemente. Luego, se debe extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea intravenosa.

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 intravenosa 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la 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 la administración de 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 al día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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/minuto], 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 intravenosa/subcutánea 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) por vía subcutánea una vez al día para la profilaxis de la TVP 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) por vía subcutánea cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por vía subcutánea 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) por vía subcutánea cada 12 horas, y en el ensayo clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) por vía intravenosa en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático

Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis

Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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).

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α]	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes[β]:* Hemorragia	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis[β] trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia inmunoalérgica

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea, 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 intravenosa 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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n = 90) una vez al día por vía subcutánea, bien de placebo (n = 89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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 por vía subcutánea **n (%)**	**Placebo una vez al día** por vía subcutánea **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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n = 131) una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea) 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 por vía subcutánea 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, 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 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 por vía subcutánea, la 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 por vía subcutánea n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día por vía subcutánea 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 TVP con o sin EP

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, (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día por vía subcutánea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) heparina intravenosa 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 hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

TEV= eventos tromboembólicos venosos (TVP y/o EP)

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

- enoxaparina sódica una vez al día frente a heparina (-3,0 a 3,5)
- enoxaparina sódica cada 12 horas frente a heparina (-4,2 a 1,7).

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina todos los regímenes					HBPMs autorizadas en la UE
		Enoxaparina OD	Enoxaparina BID	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un cambio	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa 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 por vía subcutánea.

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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o bien heparina no fraccionada intravenosa 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 por vía subcutánea 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 en investigación 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 por vía subcutánea fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, se administró un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica si la última administración por vía subcutánea fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 por vía subcutánea única y repetida y tras la administración intravenosa 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 por vía subcutánea, 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 por vía subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración por vía subcutánea 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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración por vía subcutánea 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 por vía subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo, con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión intravenosa 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 por vía subcutánea 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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 por vía subcutánea repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado en una media de un 65% mayor tras administraciones por vía subcutánea 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 intravenosa única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso
Tras repetidas administraciones por vía subcutánea de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración por vía subcutánea.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración por vía subcutánea 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 reacciones adversas en estudios de toxicidad por vía subcutánea en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad por vía subcutánea e intravenosa 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 medicamentos

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)

Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.

8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,8 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color púrpura. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja.

Envases de:
- 2, 10 y 30 jeringas precargadas
- 10 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

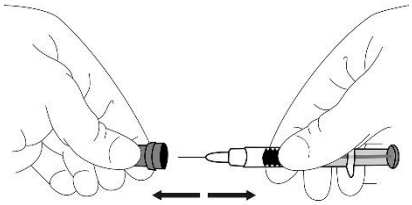
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

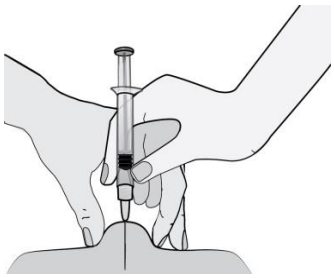


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.

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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

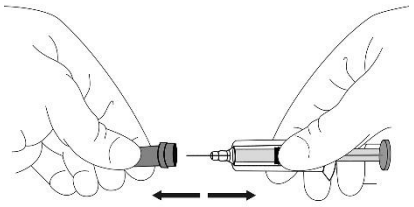
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Cambie el lugar de inyección alternando el lado derecho e izquierdo de la barriga, dependiendo del lugar en donde se inyectó por última vez.

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

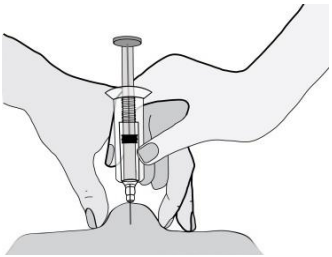


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

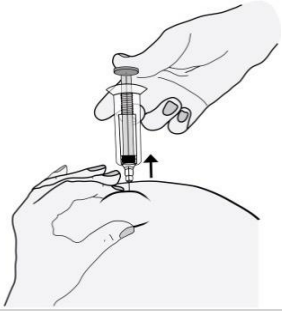
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



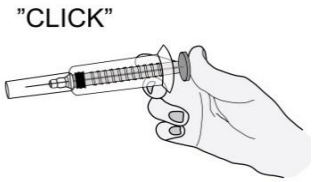
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyectable).
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea. 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 (p. 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 subcutánea, 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 (p. 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 subcutánea.
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

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

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

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea 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 por vía subcutánea de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración por vía subcutánea de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis por vía subcutánea). 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo intravenosa de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. No hay datos disponibles.

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 intravenoso. Iniciar el tratamiento con una inyección subcutánea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía subcutánea, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía subcutánea 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) por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea cada 24 horas
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)	No bolo intravenoso inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea 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

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

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

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Técnica de la inyección SC

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

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento.
Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, se deben utilizar las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. 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. Después de la administración, el sitio de inyección no debe frotarse.

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

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

Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
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 de cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

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, el volumen sobrante debe ser desechado 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 intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea 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 intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

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

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera:
Se deben extraer 30 ml de la solución de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Se debe 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. Se debe agitar suavemente el contenido de la bolsa. Luego, se debe extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea intravenosa.

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 intravenosa 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 está diluida hasta una concentración 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
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 la hemodiálisis.

Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales

Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)
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 la administración de 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 al día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 medicamentos que afecten la hemostasis (ver sección 4.5).

Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto 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/minutos], 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 intravenosa/subcutánea 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Contenido de sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) por vía subcutánea una vez al día para la profilaxis de la TVP 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) por vía subcutánea cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por vía subcutánea 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) por vía subcutánea cada 12 horas, y en el ensayo clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) intravenosa en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).

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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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).

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

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 algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α]	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes*[β]*:* Hemorragia	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis[β] trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia

						inmunoalérgica

β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea, 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 intravenosa 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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n = 90) una vez al día por vía subcutánea, bien de placebo (n = 89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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 por vía subcutánea n (%)	Placebo una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n = 131) una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea) 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 por vía subcutánea 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, 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 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 por vía subcutánea, la 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 por vía subcutánea n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día por vía subcutánea 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 TVP con o sin EP

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, (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día por vía subcutánea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) heparina intravenosa 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 hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

Se evaluó la eficacia en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomática y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras enfermedades trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente una vez al día), 1.854 pacientes recibieron un tratamiento inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente dos veces al día), 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 ampliado hasta 6 meses. La media y la mediana de la duración del tratamiento hasta el cambio de tratamiento fueron 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver la tabla), y la

enoxaparina cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC del 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a los riesgos relativos de hemorragia grave (mortal o no mortal) y de muerte por cualquier causa (ver la tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Otras HBPM n=925**	**Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]**
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	**Enoxaparina todos los regímenes**	**Enoxaparina todos los regímenes**					**HBPMs autorizadas en la UE**
	Enoxaparina todos los regímenes	**Enoxaparina OD**	**Enoxaparina BID**	**Enoxaparina BID a OD**	**Enoxaparina OD a BID**	**Enoxaparina Más de un cambio**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa 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 por vía subcutánea.

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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 en investigación 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 por vía subcutánea fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, se administró un bolo intravenosa de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración por vía subcutánea fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).
La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 por vía subcutánea única y repetida y tras la administración intravenosa 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 por vía subcutánea, 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 por vía subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración por vía subcutánea 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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 por vía subcutánea no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración por vía subcutánea 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 por vía subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras

la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

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

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión intravenosa 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 por vía subcutánea 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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 por vía subcutánea repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado en una media de un 65% mayor tras administraciones por vía subcutánea 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 intravenosa única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso
Tras repetidas administraciones por vía subcutánea de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración por vía subcutánea.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración por vía subcutánea 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 reacciones adversas en estudios de toxicidad por vía subcutánea en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad subcutánea e intravenosa 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 subcutáneas 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 subcutáneas 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 medicamentos.

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)

Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

Jeringa precargada

3 años.

Medicamento diluido con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables

8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución contenida en una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul oscuro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja.

Envases de:
- 2, 10 y 30 jeringas precargadas
- 10 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRECARGADA

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

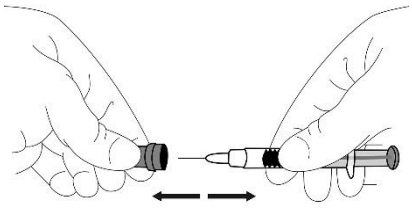
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

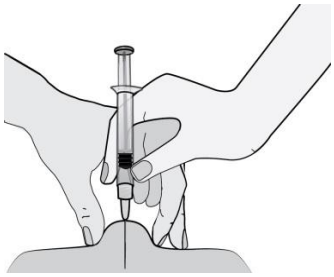


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

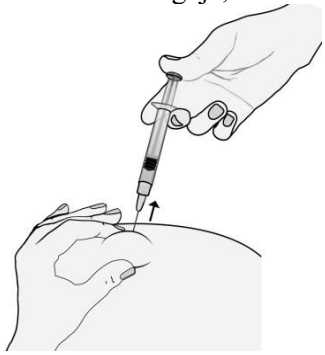
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.



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

10) Desposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

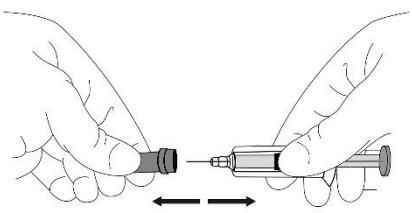
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
- No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

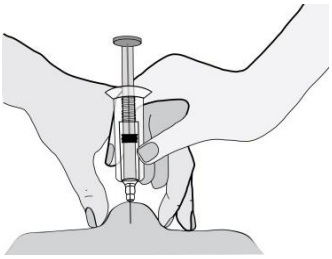


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

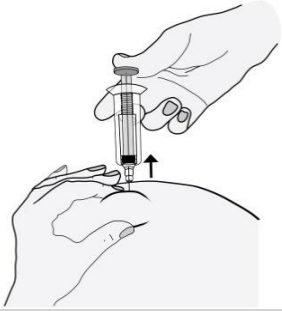
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



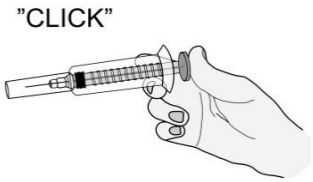
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 30.000 UI (300 mg)/ 3 ml solución inyectable en envase multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 30.000 UI (equivalente a 300 mg) en 3,0 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Alcohol bencílico (45 mg in 3.0 mL)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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 (TEV).
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea. 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 (p. 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 subcutánea, 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 (p. 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 subcutánea.
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar por vía subcutánea bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal *(vena iliaca*).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea 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 subcutánea de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración subcutánea de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas). 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 por vía subcutánea 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 intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. No hay datos disponibles.

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 el párrafo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo intravenoso. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía subcutánea, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía subcutánea 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) por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo intravenoso 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 intravenoso inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea 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.

El vial multidosis de Inhixa contiene alcohol bencílico y no debe usarse en bebés recién nacidos ni neonatos prematuros (ver sección 4.3).

Forma de administración

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.
Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía subcutánea.

- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan envases multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Técnica de la inyección SC

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

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de 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, deben utilizarse las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. 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. Después de la administración, el sitio de inyección no debe frotarse.

Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
Para la inyección intravenosa, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea intravenosa. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros productos medicinales. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para la perfusión o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo intravenoso de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para la perfusión o 5% de glucosa en agua para inyecciones.

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, el volumen sobrante debe ser desechado 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 intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea 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), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una

solución normal de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para la perfusión o una solución de glucosa en agua al 5% para inyecciones) de la siguiente manera:
Deben extraerse 30 ml de la solución de la bolsa de perfusión con una jeringa y desecharse. Debe inyectarse 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. Agitars suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea intravenosa.

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 intravenosa 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 está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml** **[ml]**
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	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 la 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 la administración de 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), a alcohol bencílico u otro 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

Debido al contenido de alcohol bencílico (ver sección 6.1), no debe suministrarse una

Formulación por vial multidosis de enoxaparina sódica a recién nacidos ni neonatos prematuros (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 productos medicinales 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 intravenosa/subcutánea 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 poscomercialización 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 de la dosis 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).

Insuficienica 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. No se 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.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y la muerte en neonatos (“Síndrome de jadeo”) (ver sección 4.3). Se desconoce la cantidad mínima de

alcohol bencílico con la que se puede producir la toxicidad. El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido a un mayor riesgo de acumulación.
Los elevados volúmenes de productos medicinales que contengan alcohol bencílico deberían usarse con precaución y solo si fuera necesario en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en mujeres embarazadas, debido al riesgo de acumulación de alcohol bencílico y su toxicidad (acidosis metabólico).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, dentro de la posología recomendada, es decir, básicamente «exento de sodio».

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 (p. 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.
La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.
Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia,

trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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).

Puesto que el alcohol bencílico puede atravesar la placenta, se recomienda usar una formulación que no contenga alcohol bencílico.

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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) por vía subcutánea una vez al día para la profilaxis de la TVP 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) por vía subcutánea cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por vía subcutánea una vez al día. En los ensayos clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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) en bolo intravenoso, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver secciones 4.4 y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*

- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
- Raras: 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 el uso concomitante de productos medicinales que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α]	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes*[β]*:* Hemorragia	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis[β] trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia inmunoalérgica

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y muerte en neonatos ("Síndrome del jadeo") (ver sección 4.3).
El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido al mayor riesgo de acumulación (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea, 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 intravenosa 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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día por vía subcutánea, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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 por vía subcutánea n (%)	Placebo una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea) 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 por vía subcutánea 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, 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 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 por vía subcutánea, la 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 por vía subcutánea n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día por vía subcutánea 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 TVP con o sin EP
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, (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día por vía subcutánea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) heparina en bolo intravenoso (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 hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

Se evaluó la eficacia en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomática y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras enfermedades trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre

los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente una vez al día), 1.854 pacientes recibieron un tratamiento inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente dos veces al día), 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 ampliado hasta 6 meses. La media y la mediana de la duración del tratamiento hasta el cambio de tratamiento fueron 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver la tabla), y la enoxaparina cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC del 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a los riesgos relativos de hemorragia grave (mortal o no mortal) y de muerte por cualquier causa (ver la tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Otras HBPM n=925**	**Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]**
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	**Enoxaparina todos los regímenes**	**Enoxaparina todos los regímenes**					**HBPMs autorizadas en la UE**
	Enoxaparina todos los regímenes	**Enoxaparina OD**	**Enoxaparina BID**	**Enoxaparina BID a OD**	**Enoxaparina OD a BID**	**Enoxaparina Más de un cambio**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)

Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa 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 subcutánea.

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) por vía subcutánea seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o bien heparina no fraccionada intravenosa 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 por vía subcutánea 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 en investigación 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 subcutánea fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, se administró un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica si la última administración subcutánea fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).

La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor (p<0,0001) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 subcutánea única y repetida y tras la administración intravenosa 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 subcutánea, 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 subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea 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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 subcutáneas 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 por vía subcutánea no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración subcutánea 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 subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo, con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión intravenosa 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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 subcutáneas repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado en una media de un 65% mayor tras administraciones subcutáneas 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 intravenosa única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso
Tras repetidas administraciones subcutáneas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración subcutánea.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración subcutánea 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 reacciones adversas en estudios de toxicidad subcutánea en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad subcutánea e intravenosa 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 subcutánea 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 subcutánea de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Inyección SC

No debe mezclarse con otros medicamentos.

Inyección IV en bolo (únicamente para la indicación IAMCEST)

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales salvo los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

3 años.

Tras la primera apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en su uso durante 28 días a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, se puede almacenar el medicamento un máximo de 28 días por debajo de los 25 ºC. Otros períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Tras su disolución con solución de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) para inyección o glucosa al 5 % para inyección.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en su uso durante 8 horas a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de disolución impida el riesgo de contaminación microbiana, debe usarse el medicamento inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.
Para informarse sobre las condiciones de almacenamiento tras la primera apertura y perfusión del producto medicinal, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución contenida en un vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio blanco en una caja de cartón.

Los envases de 1 vial contienen 3 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se puede administrar de forma segura la enoxaparina sódica con una solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) para inyección o una solución de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/071

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 50.000 UI (500 mg)/5 ml solución inyectable en envase multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 50.000 UI (equivalente a 500 mg) en 5.0 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Alcohol bencílico (75 mg en 5.0 ml)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución transparente, de incolora a amarillo claro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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 (TEV).
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea. 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 (p. 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 subcutánea, 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 (p. 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 subcutánea.
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar por via subcutánea bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo
- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea 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 subcutánea de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración subcutánea de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas). 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 por vía subcutánea 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 intravenosa de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la enoxaparina sódica en la población pediátrica.
No hay datos disponibles.

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 el párrafo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo intravenoso. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía subcutánea, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía subcutánea 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) por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo intravenoso 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 intravenoso inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea 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.

El vial multidosis de Inhixa contiene alcohol bencílico y no debe usarse en bebés recién nacidos ni neonatos prematuros (ver sección 4.3).

Forma de administración

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía subcutánea.

- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenoso en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.

- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Técnica de la inyección SC

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

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de 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, deben utilizarse las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. 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. Después de la administración, el sitio de inyección no debe frotarse.

Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
Para la inyección intravenosa, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea intravenosa. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros productos medicinales. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o 5% de glucosa en agua para inyecciones.

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, el volumen sobrante debe ser desechado 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 intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea 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 intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

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

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o una solución de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera:
Deben extraerse 30 ml de la solución de la bolsa de perfusión con una jeringa y desecharse. Debe inyectarse 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 intravenosa.

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 intravenosa 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 está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml** **[ml]**
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	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 la 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 la administración de 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), a alcohol bencílico u otro 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

Debido al contenido de alcohol bencílico (ver sección 6.1), no debe suministrarse una formulación por vial multidosis de enoxaparina sódica a recién nacidos ni neonatos prematuros (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 productos medicinales que afecte a 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 intravenosa/subcutánea 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 poscomercialización 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 de la dosis 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. No se 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.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y la muerte en neonatos (“Síndrome de jadeo”) (ver sección 4.3). Se desconoce la cantidad mínima de

alcohol bencílico con la que se puede producir la toxicidad. El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido a un mayor riesgo de acumulación.
Los elevados volúmenes de productos medicinales que contengan alcohol bencílico deberían usarse con precaución y solo si fuera necesario en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en mujeres embarazadas, debido al riesgo de acumulación de alcohol bencílico y su toxicidad (acidosis metabólico).

Sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.
Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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).

Puesto que el alcohol bencílico puede atravesar la placenta, se recomienda usar una formulación que no contenga alcohol bencílico.

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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) por vía subcutánea una vez al día para la profilaxis de la TVP 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) por vía subcutánea cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por vía subcutánea una vez al día. En los ensayos clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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) en bolo intravenoso, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver secciones 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*
Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
Raras: 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 el uso concomitante de productos medicinales que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α]	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes[β]:* Hemorragia	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en	Tratamiento en pacientes con angina inestable e	Tratamiento en pacientes con

				pacientes con cáncer activo	IM sin onda Q	IAMCES T agudo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis[β] trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia inmunoalérgica

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y la muerte en neonatos ("Síndrome de jadeo") (ver sección 4.3).
El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido a un mayor riesgo de acumulación (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea, 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 intravenosa 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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día por vía subcutánea, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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 por vía subcutánea n (%)	Placebo una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día por vía subcutánea o 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) por vía subcutánea) 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 por vía subcutánea 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, 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 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 por vía subcutánea, la 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 por vía subcutánea n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día por vía subcutánea 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 TVP con o sin EP
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, (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día por vía subcutánea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) heparina en bolo intravenoso (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 hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

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

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Otras HBPM n=925**	**Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]**
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	**Enoxaparina todos los regímenes**	**Enoxaparina todos los regímenes**					**HBPMs autorizadas en la UE**
	Enoxaparina todos los regímenes	**Enoxaparina OD**	**Enoxaparina BID**	**Enoxaparina BID a OD**	**Enoxaparina OD a BID**	**Enoxaparina Más de un cambio**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)
Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa 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 subcutánea.

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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o bien heparina no fraccionada intravenosa 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 subcutáneas 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 en investigación 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 subcutánea fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, se administró un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración subcutánea fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria

percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, p = 0,27 para la interacción). La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor (p<0,0001) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 subcutánea única y repetida y tras la administración intravenosa 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 subcutánea, 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 subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea 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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 subcutáneas 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 por vía subcutánea no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración subcutánea 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 subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión intravenosa 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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 subcutáneas repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado de equilibrio está

significativamente aumentado en una media de un 65% mayor tras administraciones subcutáneas 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 intravenosa única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso
Tras repetidas administraciones subcutáneas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración subcutánea.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración subcutánea 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 reacciones adversas en estudios de toxicidad subcutánea en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad subcutánea e intravenosa 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 subcutáneas 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 subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Inyección SC

No debe mezclarse con otros medicamentos.

Inyección IV (bolo) (únicamente para la indicación IAMCEST)

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales salvo los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

3 años

Tras la primera apertura

Se ha demostrado estabilidad quimica y física en su uso durante 28 días a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, se puede almacenar el medicamento por un máximo de 28 días por debajo de 25 ºC. Otros períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Tras su disolución con solución de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) para inyección o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.

Se ha demostrado una estabilidad quimica y física en su uso durante 8 horas a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de disolución impida el riesgo de contaminacion microbiana, debe usarse el medicamento inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.
Para informarse sobre las condiciones de almacenamiento tras la primera apertura y perfusión del producto medicinal, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución contenida en un vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio gris en una caja de cartón.

Tamaños de envases de 5 viales que contienen 5 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se puede administrar de forma segura la enoxaparina sódica con una solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) para inyección o una solución de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/072

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 100.000 UI (1000 mg)/10 ml solución inyectable en envase multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 100.000 UI (equivalente a 1000 mg) en 10,0 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Alcohol bencílico (150 mg en 10,0 ml)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente, de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inhixa 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 (TEV).
- el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- el síndrome coronario agudo:
    - tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral.
    - tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea. 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 (p. 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 subcutánea, 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 (p. 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 subcutánea.
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

Tratamiento de la TVP y EP

Enoxaparina sódica se puede administrar por via subcutánea bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).
El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).
El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales", al final de la sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.
La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.
En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

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

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

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

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea 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 subcutánea de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración subcutánea de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas). 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 por vía subcutánea 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 intravenosa de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la enoxaparina sódica en la población pediátrica.
No hay datos disponibles.

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 el párrafo “Insuficiencia renal” y sección 4.4).
Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥75 años, no administrar inicialmente el bolo intravenoso. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía subcutánea, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía subcutánea 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) por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de la TVP y EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día
Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)	1 x 3.000 UI (30 mg) bolo intravenoso 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 intravenoso inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal por vía subcutánea 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.

El vial multidosis de Inhixa contiene alcohol bencílico y no debe usarse en bebés recién nacidos ni neonatos prematuros (ver sección 4.3).

Forma de administración

Inhixa no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse por esta vía.

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía subcutánea.

- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenoso en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.

- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Técnica de la inyección SC

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

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de 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, deben utilizarse las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. 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. Después de la administración, el sitio de inyección no debe frotarse.

Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)

Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección subcutánea.
Para la inyección intravenosa, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.
Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea intravenosa. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros productos medicinales. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución normal de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para la perfusión o de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, 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 normal 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio a para la perfusión o 5% de glucosa en agua para inyecciones.

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, el volumen sobrante debe ser desechado 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 intravenosa.

Bolo adicional para ICP cuando la última administración subcutánea 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 intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

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

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o una solución de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera:
Deben extraerse 30 ml de la solución de la bolsa de perfusión con una jeringa y desecharse. Debe inyectarse 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 intravenosa.

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 intravenosa 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 está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml** **[ml]**
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	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 la 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 la administración de 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), a alcohol bencílico u otro 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 reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

Debido al contenido de alcohol bencílico (ver sección 6.1), no debe suministrarse una formulación por vial multidosis de enoxaparina sódica a recién nacidos ni neonatos prematuros (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 (p. 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 (p. ej. danaparoide de sodio o lepirudina).

Monitorización del recuento de plaquetas

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

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la 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 productos medicinales que afecte a 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 intravenosa/subcutánea 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 poscomercialización 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 de la dosis 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. No se 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.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y la muerte en neonatos (“Síndrome de jadeo”) (ver sección 4.3). Se desconoce la cantidad mínima de

alcohol bencílico con la que se puede producir la toxicidad. El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido a un mayor riesgo de acumulación.
Los elevados volúmenes de productos medicinales que contengan alcohol bencílico deberían usarse con precaución y solo si fuera necesario en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en mujeres embarazadas, debido al riesgo de acumulación de alcohol bencílico y su toxicidad (acidosis metabólico).

Sodio

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

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos 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 (p. 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. La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.
Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con 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).

Puesto que el alcohol bencílico puede atravesar la placenta, se recomienda usar una formulación que no contenga alcohol bencílico.

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 Inhixa 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 TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP 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 variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) por vía subcutánea una vez al día para la profilaxis de la TVP 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) por vía subcutánea cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por vía subcutánea una vez al día. En los ensayos clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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) en bolo intravenoso, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver secciones 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización (* indica reacciones en experiencia poscomercialización).
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 clasificación por órganos y sistemas.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático
Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis
Raras: eosinofilia*
Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de 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*
Raras: 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 el uso concomitante de productos medicinales que afectan a la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por órganos y sistemas	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α]	*Muy frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes*[β]*:* Hemorragia	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Raras:* Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia[α] *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

[α]: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.
[β]: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 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 prolongado de la TVP y el EP en pacientes	Tratamiento en pacientes con angina inestable e	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo

				con cáncer activo	IM sin onda Q	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis[β] *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuencia no conocida:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Frecuentes:* Trombocitosis[β] trombocitopenia *Muy raras:* Trombocitopenia inmunoalérgica

[β]: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica

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

Se ha asociado a la administración intravenosa de alcohol bencílico con eventos adversos graves y la muerte en neonatos ("Síndrome de jadeo") (ver sección 4.3).
El alcohol bencílico también puede provocar reacciones tóxicas en bebés y niños de hasta 3 años, debido a un mayor riesgo de acumulación (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea, 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 intravenosa 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. Grupo de la heparina y derivados, código ATC: B01A B05

Inhixa es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Efectos farmacodinámicos

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

En sistema purificado *in vitro*, la 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 preclínicos.
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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=90) una vez al día por vía subcutánea, bien de placebo (n=89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente más baja para la enoxaparina sódica comparado con el placebo, y no se notificó ninguna EP. No sucedió ningún sangrado 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 por vía subcutánea n (%)	Placebo una vez al día por vía subcutánea 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) por vía subcutánea, fueron aleatorizados a una pauta posológica después del alta bien de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (n=131) una vez al día por vía subcutánea o 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) por vía subcutánea) 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 por vía subcutánea 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, 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 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 por vía subcutánea, la 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 por vía subcutánea n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día por vía subcutánea 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 TVP 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, (i) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día por vía subcutánea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) heparina en bolo intravenoso (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 hasta que se alcanzó el objetivo INR de la warfarina de sodio. Ambas pautas de dosificación de enoxaparina sódica fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina reduciendo el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se muestran en la tabla que se presenta a continuación.

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

Los sangrados mayores fueron respectivamente 1,7% en el grupo enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, 1,3% en el grupo enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo placebo.

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

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

Se evaluó la eficacia en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomática y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras enfermedades trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre

los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente una vez al día), 1.854 pacientes recibieron un tratamiento inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y un tratamiento ampliado hasta 6 meses (solamente dos veces al día), 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 ampliado hasta 6 meses. La media y la mediana de la duración del tratamiento hasta el cambio de tratamiento fueron 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver la tabla), y la enoxaparina cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC del 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a los riesgos relativos de hemorragia grave (mortal o no mortal) y de muerte por cualquier causa (ver la tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Otras HBPM n=925**	**Razones de riesgo ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]**
Reaparición de la TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Hemorragia mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Hemorragia no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muertes totales	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

A continuación se ofrece un resumen de los resultados por régimen de tratamiento utilizado en el estudio RIETECAT entre las personas que completaron el tratamiento a los 6 meses:

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

Resultados N (%) (95% IC)	**Enoxaparina todos los regímenes**	**Enoxaparina todos los regímenes**					**HBPMs autorizadas en la UE**
	Enoxaparina todos los regímenes	**Enoxaparina OD**	**Enoxaparina BID**	**Enoxaparina BID a OD**	**Enoxaparina OD a BID**	**Enoxaparina Más de un cambio**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de la 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%)
Hemorragia grave (mortales y no mortales)	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%)
Hemorragias no mayores de importancia clínica	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 cualquier causa	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%)

Muerte por EP o por hemorragia fatal	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), o enoxaparina sódica 100 UI/kg (1mg/kg) por vía subcutánea cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa 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 subcutánea.

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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea seguida de una inyección de 100 UI (1 mg/kg) cada 12 horas por vía subcutánea o bien heparina no fraccionada intravenosa 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 subcutáneas 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 en investigación 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 subcutánea fue dada dentro de las 8 horas antes del inflado de globo, se administró un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica, si la última administración subcutánea fue dada en el intervalo posterior a las 8 horas antes del inflado del globo.
La enoxaparina sódica, en comparación con heparina no fraccionada, disminuyó significativamente la incidencia de la variable primaria, 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 en investigación.
Hubo un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada, en pacientes que fueron sometidos intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (reducción del 23% del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (reducción del 15% el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).

La incidencia en el día 30 de la variable compuesta por muerte, reinfarto o hemorragia intracraneal (medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor (p<0,0001) en el grupo de enoxaparina sódica (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando un 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 subcutánea única y repetida y tras la administración intravenosa 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 subcutánea, 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 subcutánea y alcanza 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea 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 intravenoso de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por la administración de 100 UI/kg (1 mg/kg) por vía subcutánea 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 por vía subcutánea 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 subcutáneas 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 por vía subcutánea no tiene lugar ninguna acumulación.

La actividad plasmática anti-IIa tras la administración subcutánea 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 subcutánea y alcanza 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml tras la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La enoxaparina sódica es un principio activo con un aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático medio anti-Xa es de 0,74 l/h después de una perfusión intravenosa 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 un 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 y secundariamente a una reducción en la síntesis de anti-ATIII en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal
En estado estacionario, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento 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 subcutáneas repetidas de la dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentado en una media de un 65% mayor tras administraciones subcutáneas 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 intravenosa única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), sin embargo, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso
Tras repetidas administraciones subcutáneas de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado 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 aumentado. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en personas obesas con administración subcutánea.

Cuando se administró una dosis no ajustada al peso, se encontró que después una administración subcutánea 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 reacciones adversas en estudios de toxicidad subcutánea en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día en la semana 13 y en estudios de toxicidad subcutánea e intravenosa 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 subcutáneas 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 subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol bencílico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Inyección SC

No debe mezclarse con otros medicamentos.

Inyección IV (bolo) (únicamente para la indicación IAMCEST)

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales salvo los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

3 años

Tras la primera apertura

Se ha demostrado estabilidad quimica y física en su uso durante 28 días a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, se puede almacenar el medicamento por un máximo de 28 días por debajo de 25 ºC. Otros períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Tras su disolución con solución de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml) para inyección o glucosa al 5 % en agua para preparaciones inyectables.

Se ha demostrado una estabilidad quimica y física en su uso durante 8 horas a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de disolución impida el riesgo de contaminacion microbiana, debe usarse el medicamento inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.
Para informarse sobre las condiciones de almacenamiento tras la primera apertura y perfusión del producto medicinal, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de solución contenida en un vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio blanco en una caja de cartón.

Tamaños de envases de 1 o 5 viales que contienen 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se puede administrar de forma segura la enoxaparina sódica con una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección o una solución de glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables (ver sección 4.2).

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

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

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

Fecha de la primera autorización: 15/09/2016
Fecha de la última renovación: 26/08/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, República Popular de China

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovia
Polonia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 1, 2, 6, 10, 20, 50 o 90 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (0,2 ml) contiene 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada.
2 jeringas precargadas
6 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
20 jeringas precargadas
50 jeringas precargadas
2 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja
10 jeringas precargadas con protector de aguja
20 jeringas precargadas con protector de aguja
50 jeringas precargadas con protector de aguja
90 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja manual
10 jeringas precargadas con protector de aguja manual
20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
2 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja
6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 o 90 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (0,4 ml) contiene 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
5 jeringas precargadas
6 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
20 jeringas precargadas
30 jeringas precargadas
50 jeringas precargadas
2 jeringas precargadas con protector de aguja
5 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja
10 jeringas precargadas con protector de aguja
20 jeringas precargadas con protector de aguja
30 jeringas precargadas con protector de aguja
50 jeringas precargadas con protector de aguja
90 jeringas precargadas con protector de aguja
2 jeringas precargadas con protector de aguja manual
6 jeringas precargadas con protector de aguja manual
10 jeringas precargadas con protector de aguja manual
20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
2 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja
6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086

EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 o 50 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (0,6 ml) contiene 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
6 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
12 jeringas precargadas
20 jeringas precargadas
24 jeringas precargadas
30 jeringas precargadas
50 jeringas precargadas
2 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja
10 jeringas precargadas con protector de aguja
12 jeringas precargadas con protector de aguja
20 jeringas precargadas con protector de aguja
24 jeringas precargadas con protector de aguja
30 jeringas precargadas con protector de aguja
50 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja manual
10 jeringas precargadas con protector de aguja manual
12 jeringas precargadas con protector de aguja manual
20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
24 jeringas precargadas con protector de aguja manual
50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
2 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja
10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.

Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/111

EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 o 50 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (0,8 ml) contiene 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
6 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
12 jeringas precargadas
20 jeringas precargadas
24 jeringas precargadas
30 jeringas precargadas
50 jeringas precargadas
2 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja
10 jeringas precargadas con protector de aguja
12 jeringas precargadas con protector de aguja
20 jeringas precargadas con protector de aguja
24 jeringas precargadas con protector de aguja
30 jeringas precargadas con protector de aguja
50 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja manual
10 jeringas precargadas con protector de aguja manual
12 jeringas precargadas con protector de aguja manual
20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
24 jeringas precargadas con protector de aguja manual
50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
2 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja
10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.

Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093

EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 o 90 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (1 ml) contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
6 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
12 jeringas precargadas
20 jeringas precargadas
24 jeringas precargadas
30 jeringas precargadas
50 jeringas precargadas
90 jeringas precargadas.
2 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja
10 jeringas precargadas con protector de aguja
12 jeringas precargadas con protector de aguja
20 jeringas precargadas con protector de aguja
24 jeringas precargadas con protector de aguja
30 jeringas precargadas con protector de aguja
50 jeringas precargadas con protector de aguja
6 jeringas precargadas con protector de aguja manual
10 jeringas precargadas con protector de aguja manual
12 jeringas precargadas con protector de aguja manual
20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
24 jeringas precargadas con protector de aguja manual
50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
2 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja
10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115

EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 10 o 30 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (0,8 ml) contiene 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas.
30 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas con protector de aguja.
30 jeringas precargadas con protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (ENVASES DE 2, 10 o 30 JERINGAS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada (1 ml) contiene 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas
30 jeringas precargadas
10 jeringas precargadas con protector de aguja
30 jeringas precargadas con protector de aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
La solución diluida debe usarse en un plazo máximo de 8 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/ ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml, solución inyectable
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MULTIDOSIS CON CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 30.000 UI (300 mg)/3 ml solución inyectable en envase multidosis
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada vial (3 ml) contiene 30.000 UI (300 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol bencílico. Para mayor información consultar el prospecto
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
El contenido del vial multidosis debe usarse en un plazo máximo de 28 días desde su apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/071

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 30.000 UI (300 mg)/3 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ENVASE DE DOSIS MÚLTIPLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 30.000 UI (300 mg)/3 ml solución inyectable en envase multidosis
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MULTIDOSIS CON CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 50.000 UI (500 mg)/5 ml solución inyectable en envase multidosis
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada vial (5 ml) contiene 50.000 UI (500 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol bencílico. (Para mayor información consultar el prospecto)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
El contenido del vial multidosis debe usarse en un plazo máximo de 28 días desde su apertura

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/072

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 50.000 UI (500 mg)/5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ENVASE DE DOSIS MÚLTIPLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 50.000 UI (500 mg)/5 ml, solución inyectable en envase multidosis
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MULTIDOSIS CON CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inhixa 100.000 UI (1000 mg)/10 ml solución inyectable en envase multidosis
enoxaparina sódica

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada vial (10 ml) contiene 100.000 UI (1000 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Alcohol bencílico. (Para mayor información consultar el prospecto)
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial
5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea, vía intravenosa.
Uso extracorporal (en el circuito de diálisis).

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
El contenido del vial multidosis debe usarse en un plazo máximo de 28 días desde su apertura

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Inhixa 100.000 UI (1000 mg)/10 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ENVASE DE DOSIS MÚLTIPLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Inhixa 100.000 UI (1000 mg)/10 ml, solución inyectable en envase multidosis
Enoxaparina sódica
Uso s.c., i.v. y extracorporal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable
Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable
Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable
Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable
Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Inhixa y para qué se utiliza

Inhixa contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Inhixa actúa de dos formas.
1) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño.
2) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Inhixa para:
- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
  - antes y después de una operación quirúrgica
  - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
  - si ha sufrido la formación de coágulos en sangre debido al cáncer, para evitar la formación de nuevos coágulos.
  - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
  - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inhixa

No use Inhixa
- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Inhixa para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones
Inhixa no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Inhixa si:
- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver "Operaciones quirúrgicas y anestesia"): se debe respetar un retraso entre Inhixa y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardiaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus (accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado retinopatía diabética)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Inhixa con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

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

Uso de Inhixa con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- Warfarina – otro medicamento anticoagulante empleado para reducir la coagulación de la

sangre

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

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Inhixa. Ver “Uso de Inhixa con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a una cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

Inhixa no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Trazabilidad

Mantener un registro del número de lote de su Inhixa es imporante. Por lo tanto, cada vez que reciba un nuevo envase de Inhixa, anote la fecha y el número de lote (que está en el envase después de Lote) y guarde esta información en un lugar seguro.

Inhixa contiene sodio

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

3. Cómo usar Inhixa

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

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Inhixa. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Inhixa y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).
- Inhixa generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Inhixa se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Inhixa se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Inhixa en músculo (vía intramuscular).

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

1. Tratamiento de los coágulos que hay en sangre:
    - La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal una vez al día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
    - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

2. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

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

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

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

Ataque de corazón tipo IAMSEST:
- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:
- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Inhixa.
- A la vez se le administrará una inyección de Inhixa debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:
- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.

- La cantidad máxima de Inhixa administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):
Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Inhixa, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Inhixa antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

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

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

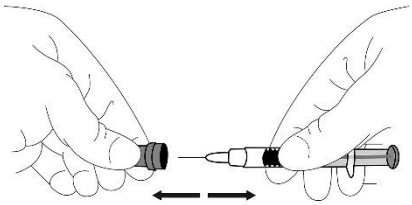
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

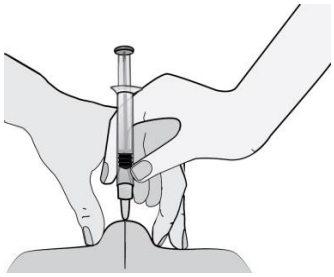


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.

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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

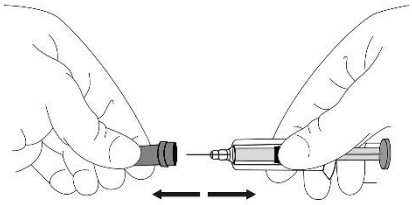
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

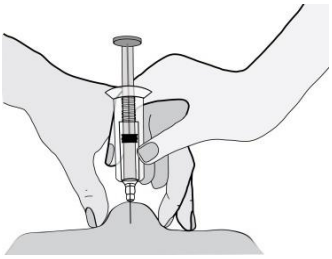


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

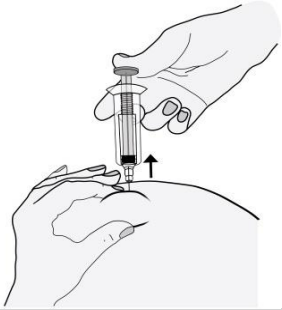
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



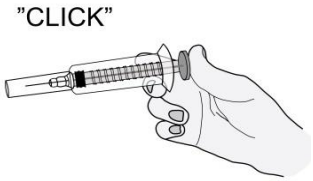
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Presione fuertemente el émbolo de la jeringa. El protector de aguja, en forma de cilindro plástico, se deslizará automáticamente sobre la aguja, ocultándola totalmente.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con un UltraSafe Passive protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un UltraSafe Passive protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

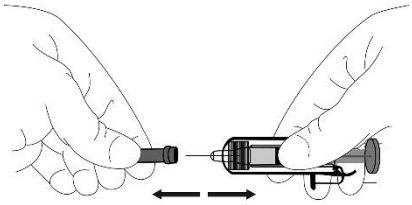
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

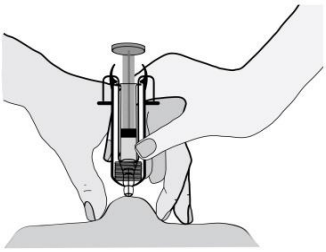


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

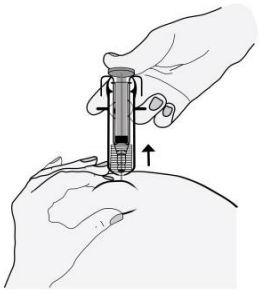
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.

11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una aguja precargada con un protector de aguja activado manualmente

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja activado manualmente para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada “inyección subcutánea”) ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

Antes de inyectarse Inhixa

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
  No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revísese el abdomen por si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa

1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.

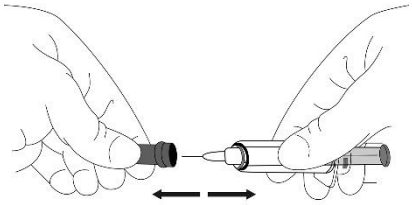
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.

3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

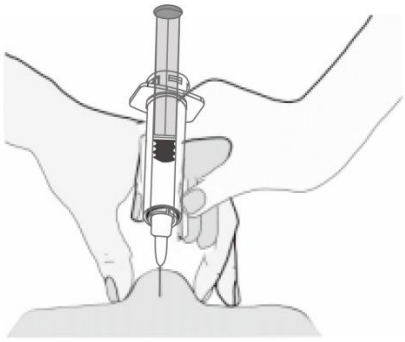


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

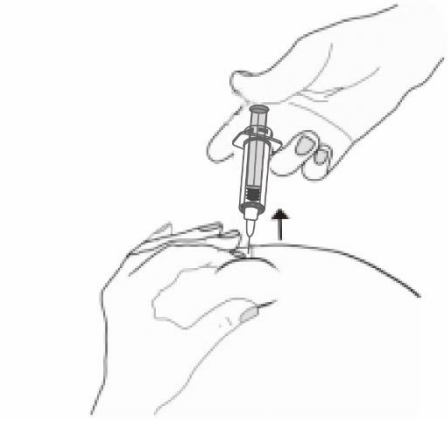
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



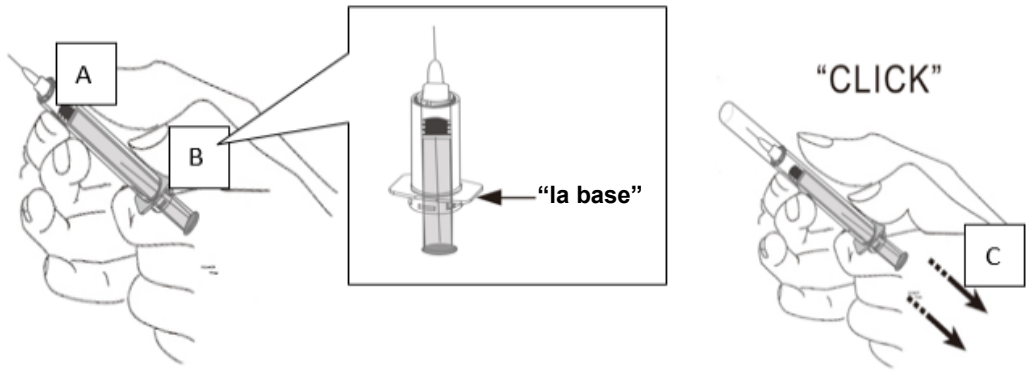
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Sostenga firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano (A). Con la otra mano sostenga la base por las "alas" de la jeringa (B), y tire de la base hasta que escuche un clic (C). Ahora la aguja usada está completamente protegida.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Inhixa a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina)*
  Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Inhixa.

- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina) a Inhixa*
  Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Inhixa.

- *Cambio de Inhixa a tratamiento con anticoagulantes orales directos (por ejemplo apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxabán)*
  Interrumpa el uso de Inhixa. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección de Inhixa, y después continúe como habitualmente lo hace.

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los sufren.

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

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

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

Interrumpa el tratamiento con enoxaparina e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Una erupción generalizada, roja y escamosa, con protuberancias bajo la piel y ampollas, acompañada de fiebre. Los síntomas suelen aparecer al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda).

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

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

Lista general de posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Inhixa.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Marcas rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Estos podrían ser signos de un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de glóbulos blancos llamados eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).

- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Inhixa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.
La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Inhixa son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inhixa
- El principio activo es enoxaparina sódica.
  Cada mililitro contiene 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 0,2 ml contiene 2000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable es 0,2 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:

- 1, 2, 6, 10, 20 y 50 jeringa(s) precargada(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10 y 20 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Inhixa 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable es 0,4 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color amarillo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 y 90 jeringas precargadas con protector de aguja
- 2, 6,10, 20 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 6 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Inhixa 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable es 0,6 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color naranja. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20 , 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Inhixa 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable es 0,8 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color rojo. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20, 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Inhixa 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable es 1 ml de solución contenida en:
- una jeringa graduada de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color negro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja o un protector de aguja manual; o

- una jeringa graduda de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de policarbonato blanco. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un UltraSafe Passive protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 y 90 jeringas precargadas
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja
- 6, 10, 12, 20, 24 y 50 jeringas precargadas con protector de aguja manual
- 2 y 10 jeringas precargadas con UltraSafe Passive protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovia
Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable
Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable
Enoxaparina sódica

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Inhixa y para qué se utiliza

Inhixa contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Inhixa actúa de dos formas.
1) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
2) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Inhixa para:
- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
  - antes y después de una operación quirúrgica
  - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
  - si ha sufrido la formación de coágulos en sangre debido al cáncer, para evitar la formación de nuevos coágulos.
  - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
  - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inhixa

No use Inhixa

- Si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- Si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- Si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- Si está usando Inhixa para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

Advertencias y precauciones

Inhixa no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

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

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

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Inhixa no han sido evaluadas en niños o adolescentes.

Uso de Inhixa con otros medicamentos

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

- Warfarina – otro medicamento anticoagulante empleado para reducir la coagulación de la sangre

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

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Inhixa. Ver “Uso de Inhixa con otros medicamentos”. También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a una cirugía de columna.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

Inhixa no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Trazabilidad

Mantener un registro del número de lote de su Inhixa es imporante. Por lo tanto, cada vez que reciba un nuevo envase de Inhixa, anote la fecha y el número de lote (que está en el envase después de Lote) y guarde esta información en un lugar seguro.

Inhixa contiene sodio

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

3. Cómo usar Inhixa

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

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Inhixa. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Inhixa y se lo tenga que administrar usted mismo (consulte las instrucciones sobre cómo hacerlo).
- Inhixa generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).

- Inhixa se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Inhixa se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Inhixa en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

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

1)Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:

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

2) Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

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

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

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

Ataque de corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Inhixa.
- A la vez se le administrará una inyección de Inhixa debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Inhixa administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

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

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

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

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada sin protector de aguja

Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

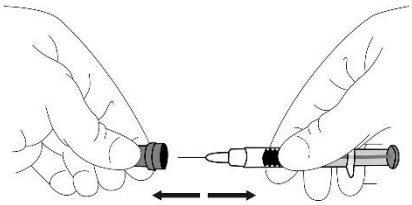
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
- No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blister de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

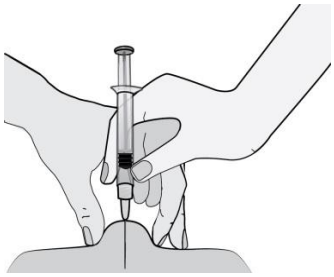


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectaará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella.

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

10) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Autoadministración de una inyección de Inhixa con una jeringa precargada con protector de aguja

Su jeringa precargada incluye un protector de aguja para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.
Si puede administrarse usted mismo este medicamento, su médico o enfermero le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado a hacerlo. Si no sabe qué ha de hacer, consulte a su médico o enfermero de inmediato.
Realizar la inyección correctamente debajo de la piel (llamada "inyección subcutánea") ayudará a reducir el dolor y los hematomas en el lugar de la inyección.

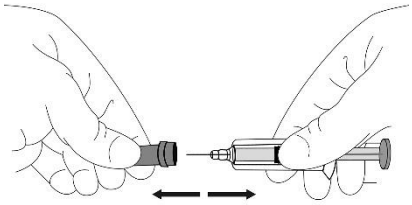
Antes de inyectarse Inhixa
- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. Si ha caducado, no lo utilice.
- Compruebe si la jeringa no está dañada y el líquido del interior es transparente. En caso contrario, use otra jeringa.
- No utilice este medicamento si observa algún cambio en su aspecto.
- Compruebe la cantidad que se va a inyectar.
- Revise si la última inyección le provocó enrojecimiento, cambio del color de la piel, hinchazón, supuración o le sigue doliendo. Si es así, hable con su médico o enfermero.
- Decida la zona en la que se va a inyectar el medicamento. Alterne, cada vez que se inyecte, el lado derecho del abdomen (vientre) con el izquierdo. Este medicamento se debe inyectar justo por debajo de la piel del abdomen, pero no muy cerca del ombligo ni de ninguna cicatriz (al menos a 5 cm de distancia de ellos).
- La jeringa precargada es para un solo uso.

Instrucciones para que usted mismo se inyecte Inhixa
1) Lávese las manos y la zona de inyección con agua y jabón. Séquelas.
2) Siéntese o túmbese en una posición cómoda y relajada. Compruebe que puede ver la zona en la que se va a inyectar. Lo más adecuado es en un diván, un sillón reclinable o en una cama con cojines para apoyarse.
3) Escoja una zona en el lado derecho o izquierdo de la barriga. Debe estar a más de 5 cm del ombligo y hacia los costados.

Recuerde. No se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo ni de las cicatrices o los hematomas que pueda haber. Inyéctese en la zona contraria a la que se inyectó la vez anterior (alternando el lado derecho de la barriga con el izquierdo).

4) Saque de la caja el blíster de plástico que contiene la jeringa precargada. Abra el blíster y extraiga la jeringa precargada.

5) Retire con cuidado el capuchón de la aguja de la jeringa, tirando de él. La jeringa está precargada y lista para su uso.

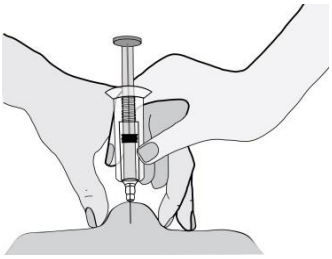


No presione el émbolo para eliminar la burbuja de aire antes de inyectar. No es necesario eliminar la burbuja de aire y puede provocar pérdida del medicamento. Una vez que haya retirado el capuchón, no toque nada con la aguja. De este modo se asegurará de que la aguja siga estando limpia (estéril).

6) Sostenga la jeringa con la mano con la que escribe (como si fuera un lápiz) y, con la otra mano, pellizque suavemente la zona del abdomen entre el índice y el pulgar para formar un pliegue de piel.

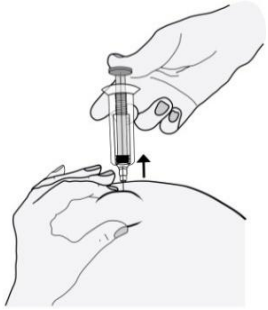
Asegúrese de **sostener el pliegue de piel durante toda la inyección**.

7) Sostenga la jeringa de manera que la aguja apunte hacia abajo (verticalmente con un ángulo de 90º). Introduzca toda la aguja en el pliegue de piel.



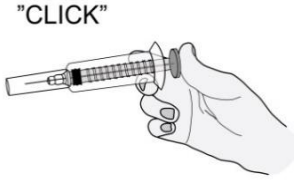
8) Presione el émbolo con el pulgar. De este modo inyectará el medicamento en el tejido graso del abdomen. Asegúrese de sostener el pliegue de piel durante toda la inyección.

9) Retire la aguja, tirando recto de ella. ¡No deje de presionar el émbolo!



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

10) Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.



11) Deposite la jeringa usada en el contenedor para objetos punzantes. Cierre bien la tapa del contenedor y colóquelo fuera del alcance de los niños.

Cuando el contenedor esté lleno, elimínelo tal como su médico o farmacéutico le haya indicado. No lo tire al cubo de la basura.

Cambio de tratamiento de anticoagulante

- *Cambio de Inhixa a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina)*
  Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Inhixa.

- *Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina) a Inhixa*
  Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Inhixa.

- *Cambio de Inhixa a tratamiento con anticoagulantes orales directos (por ejemplo apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxabán)*
  Interrumpa el uso de Inhixa. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección de Inhixa, y después continúe como habitualmente lo hace.

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

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todos los sufren.

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

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

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

Interrumpa el tratamiento con enoxaparina e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta alguno de los siguientes síntomas:
- Una erupción generalizada, roja y escamosa, con protuberancias bajo la piel y ampollas, acompañada de fiebre. Los síntomas suelen aparecer al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda).

Debe informar inmediatamente a su médico
- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre como:
  - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor, o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda

- dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolismo pulmonar

• Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

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

Lista general de posibles efectos adversos:

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

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

Comunicación de efectos adversos

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

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

5. Conservación de Inhixa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.
La solución debe usarse en el plazo de 8 horas después de su dilución.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Las jeringas precargadas de Inhixa son únicamente para un solo uso. Deseche el contenido no utilizado del medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inhixa
- El principio activo es enoxaparina sódica.
  Cada mililitro contiene 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Inhixa 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml es 0,8 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color púrpura. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 10 y 30 jeringas precargadas
- 10 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja

Inhixa 15.000 UI (150 mg)/1 ml es 1 ml de solución contenida en:
- una jeringa de vidrio transparente, incoloro, neutro y de tipo I, con aguja fija y protector de la aguja cerrado con tapón de goma de clorobutilo y émbolo de polipropileno de color azul oscuro. La jeringa se puede equipar de forma adicional con un protector de aguja.

Este medicamento se presenta en envases de:
- 2, 10 y 30 jeringas precargadas
- 10 y 30 jeringas precargadas con protector de aguja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovia
Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

Inhixa 30.000 UI (300 mg)/3 ml solución inyectable en envase multidosis
Inhixa 50.000 UI (500 mg)/5 ml solución inyectable en envase multidosis
Inhixa 100.000 UI (1000 mg)/10 ml solución inyectable en envase multidosis

Enoxaparina sódica

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Inhixa y para qué se utiliza

Inhixa contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Inhixa actúa de dos formas.
3) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño
4) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Inhixa para:
- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
  - antes y después de una operación quirúrgica
  - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
  - si ha sufrido la formación de coágulos en sangre debido al cáncer, para evitar la formación de nuevos coágulos.
  - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón)
  - después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inhixa

No use Inhixa

- si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua
- si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular como nadroparina, tinzaparina o dalteparina
- si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina
- si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente
- si está usando Inhixa para tratar coágulos en la sangre, y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas
- si el paciente es un bebé prematuro y recién nacido de hasta un mes de edad, debido al riesgo de toxicidad grave, que incluye respiración anormal ("síndrome de jadeo")

Advertencias y precauciones

Inhixa no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

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

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

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento, y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

Niños y adolescentes

No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Inhixa en niños o adolescentes.

Uso de Inhixa con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

Operaciones quirúrgicas y anestesia

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Inhixa. Ver la sección "No use Inhixa". También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a una cirugía de columna.

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

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

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

Conducción y uso de máquinas
Inhixa no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Trazabilidad

Mantener un registro del número de lote de su Inhixa es imporante. Por lo tanto, cada vez que reciba un nuevo envase de Inhixa, anote la fecha y el número de lote (que está en el envase después de Lote) y guarde esta información en un lugar seguro.

Inhixa contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Inhixa contiene alcohol bencílico
Inhixa contiene alcohol bencílico (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml, 150 mg/10 ml). El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Se ha relacionado al alcohol bencílico con el riesgo de efectos secundarios graves, que incluyen problemas respiratorios (llamados “síndrome de jadeo”) en niños pequeños.

No lo suministre a su bebé recién nacido (de hasta 4 semanas), salvo que lo recomiende el médico. No lo use más de una semana en niños pequeños (de hasta 3 años), salvo que lo aconseje el médico o el farmacéutico.

Pida consejo a su médico o farmacéutico si tiene una enfermedad hepática o renal, o si está embarazada o lactando. El motivo es que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su cuerpo, que pueden provocar efectos secundarios (llamados “acidosis metabólica”).

3. Cómo usar Inhixa

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

Uso del medicamento

- Normalmente su médico o enfermera le administrará Inhixa. Esto es porque se tiene que administrar mediante una inyección.
- Cuando regrese a casa, es posible que necesite seguir usando Inhixa y se lo tenga que administrar usted mismo.
- Inhixa generalmente se administra por inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
- Inhixa se puede administrar por inyección en sus venas (vía intravenosa) después de ciertos tipos de ataques al corazón y operaciones quirúrgicas.
- Inhixa se puede añadir al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis.

No administre Inhixa en músculo (vía intramuscular).

Qué cantidad se le administrará

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

1. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:
    - La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal una vez al día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
    - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

2. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:

❖ *Operaciones o períodos de movilidad limitada por una enfermedad*

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

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

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

Ataque de corazón tipo IAMSEST:
- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:
- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Inhixa.
- A la vez se le administrará una inyección de Inhixa debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome ácido acetilsalicílico (aspirina).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Ataque de corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:
- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Inhixa administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Inhixa.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):
Dependiendo de cuando se le administró la última inyección de Inhixa, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Inhixa antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

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

Cambio de tratamiento de anticoagulante
Cambio de Inhixa a medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina)
Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo debe interrumpir, por lo tanto, el tratamiento con Inhixa.

Cambio de medicamentos para reducir la coagulación de la sangre denominados antagonistas de la vitamina k (p. ej. warfarina) a Inhixa
Interrumpa el uso del antagonista de la vitamina K. Su médico solicitará la determinación en sangre de un parámetro denominado INR y le dirá cuándo empezar a utilizar, por lo tanto, Inhixa.

Cambio de Inhixa a tratamiento con anticoagulantes orales directos (por ejemplo apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxabán)
Interrumpa el uso de Inhixa. Empiece a tomar el anticoagulante oral directo 0-2 horas antes de cuando le hubiera tocado la siguiente inyección de Inhixa, y después continúe como habitualmente lo hace.

Cambio de tratamiento con anticoagulante oral directo a Inhixa

Deje de tomar el anticoagulante oral directo. No inicie el tratamiento con Inhixa hasta pasadas 12 horas desde la última dosis del anticoagulante oral directo.

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este puede provocar efectos secundarios, aunque no los padecerá todo el mundo.

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

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

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

Interrumpa el tratamiento con enoxaparina e informe inmediatamente a su médico o enfermera si experimenta alguno de los siguientes síntomas:
- Una erupción generalizada, roja y escamosa, con protuberancias bajo la piel y ampollas, acompañada de fiebre. Los síntomas suelen aparecer al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda).

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

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

Lista general de posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Inhixa.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.
- Disminución del número de células rojas en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Marcas rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Estos podrían ser signos de un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de glóbulos blancos llamados eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad).
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Inhixa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

Después de la primera apertura

Se ha demostrado una estabilidad quimica y física en su uso durante 28 días a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiolóbico, una vez abierto, se puede almacenar el medicamento durante un máximo de 28 días por debajo de 25 ºC. Otros períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Después de su disolución con una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico para perfusión o una solución de 5% de glucosa para inyección

Se ha demostrado una estabilidad quimica y física en su uso durante 28 días a 25 ºC.
Desde un punto de vista microbiolóbico, a menos que el método de disolución impida el riesgo de contaminación microbiana, debe usarse el medicamento inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los períodos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

Deseche el contenido no utilizado del medicamento.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inhixa
- El principio activo es enoxaparina sódica.
  Cada ml contiene 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
  Un vial (3,0 ml) contiene 30.000 UI (300 mg) de enoxaparina sódica.
  Un vial (5,0 ml) contiene 50.000 UI (500 mg) de enoxaparina sódica.
  Un vial (10,0 ml) contiene 100.000 UI (1000 mg) de enoxaparina sódica.
- Los demás componentes son alcohol bencílico (ver sección 2) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
- 3 ml de solución contenida enun vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio blanco en una caja de cartón.

Este medicamento se presenta en envases de 1 vial.

- 5 ml de solución contenida en un vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio gris en una caja de cartón.

Este medicamento se presenta en envases de 5 viales.

- 10 ml de solución contenida enun vial de vidrio transparente, incoloro y de tipo I, sellado con tapón de inyección de goma y un tapón de plástico y aluminio blanco en una caja de cartón.

Este medicamento se presenta en envases de 1 o 5 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsovia
Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.