

Ref.: MT 1244850/19

REG. ISP N° B-1351/16

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS

12 AGO 2020

Nº Ref. MT 1244850/19
Nº Registro: B-1351/16
Firma Profesional: 

CLEXANE

Enoxaparina sódica

Solución inyectable - vías S.C – I.V. – Línea arterial (hemodiálisis)

Jeringas prellenadas listas para usar con dispositivo de seguridad

VENTA BAJO RECETA

Industria francesa

COMPOSICIÓN

| Cada jeringa prellenada contiene: | 20mg/0,2ml | 40mg/0,4ml | 60mg/0,6ml | 80mg/0,8ml | 100mg/1ml |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| Enoxaparina sódica | 20 mg | 40 mg | 60 mg | 80 mg | 100 mg |
| Aqua para inyectables c.s.p. | 0,2 ml | 0,4 ml | 0,6 ml | 0,8 | 1 ml |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Heparina de bajo peso molecular con acción antitrombótica.

Código ATC: B01AB05.

INDICACIONES

- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes que están cursando una cirugía general u ortopédica, incluyendo cirugía para el tratamiento de cáncer, con un riesgo moderado a alto de tromboembolismo.
- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes postrados en cama debido a enfermedades agudas tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda, con o sin embolismo pulmonar.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico no-Q, con administración concomitante de ácido acetilsalicílico.
- Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI, "ST-Segment Elevation Myocardial Infarction"), incluyendo pacientes a ser manejados médicaamente o con subsiguiente Intervención Percutánea Coronaria (IPC).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

La enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular (peso molecular medio: 4.500 dalton). El principio activo es la sal sódica. La distribución por peso molecular es:

- <2000 daltons: ≤20%
- 2000 a 8000 daltons: ≥68%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

- >8000 daltons: ≤18%

La enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del benciléster de la heparina proveniente de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por presentar un grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y una 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Alrededor del 20% (con un rango entre 15% y 25%) de la estructura de la enoxaparina tiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena polisacáridica.

En el sistema purificado *in vitro*, la enoxaparina sódica tiene elevada actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) y baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas actividades anticoagulantes son mediadas a través de la antitrombina III (ATIII), dando como resultado una actividad antitrombótica en humanos.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, otras propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas de enoxaparina han sido identificadas en sujetos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos. Estos incluyen la inhibición dependiente de ATIII de otros factores de la coagulación como el factor VIIa, inducción de la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endógeno (TFPI), así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) desde el endotelio vascular a la circulación sanguínea. Estos factores son conocidos por contribuir al efecto global antitrombótico de enoxaparina.

Eficacia clínica**Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (infarto no Q)**

En un amplio estudio multicéntrico, se enrrollaron 3171 pacientes en la fase aguda de angina inestable o con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg diarios), ya fuese 1 mg/Kg de enoxaparina sódica subcutánea cada 12 horas, o heparina no fraccionada intravenosa ajustada en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los pacientes debían ser tratados en el hospital por un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta lograr la estabilización clínica, al realizarse procedimientos de revascularización, o bien, ser dados de alta. Los pacientes debían ser seguidos durante 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte, con una reducción del riesgo relativo de 16.2% al día 14, el cual se mantuvo durante un período de 30 días. Además, un menor número de pacientes del grupo de enoxaparina sódica tuvieron que ser sometidos a revascularización con angioplastía coronaria transluminal percutánea (ACTP) o realización de bypass de la arteria coronaria (CABG) (15.8% de reducción del riesgo relativo al día 30).

Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI)

En un gran estudio multicéntrico, 20479 pacientes con STEMI seleccionados para recibir terapia fibrinolítica fueron asignados aleatoriamente para recibir enoxaparina sódica en una única dosis de 30 mg en bolo intravenoso además de 1 mg/kg por vía subcutánea, seguida de una inyección subcutánea de 1,0 mg/kg cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa ajustada en base al tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) durante 48 horas. Todos los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico por un mínimo de 30 días. La estrategia de dosificación de enoxaparina fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal severa y en ancianos de al menos 75 años de edad. Las inyecciones subcutáneas de enoxaparina se administraron hasta el alta hospitalaria o por un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea recibiendo apoyo antitrombótico con el fármaco en estudio de manera ciega. Por lo tanto, para los pacientes con enoxaparina, la intervención

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

coronaria percutánea (ICP) debía realizarse con enoxaparina (sin switch) utilizando el régimen establecido en los estudios previos, es decir, sin dosis adicionales si la última administración SC fue realizada a menos de 8 horas antes del "inflado del balón", y con bolo intravenoso de 0,3 mg/kg de enoxaparina, si la última administración SC de enoxaparina fue realizada a más de 8 horas antes del "inflado del balón".

La enoxaparina sódica en comparación con la heparina no fraccionada disminuyó significativamente la incidencia del punto final primario, un combinado de muerte por cualquier causa y re-infarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina, en comparación 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con un 17% de reducción del riesgo relativo ($P<0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina, evidenciados por una serie de resultados de eficacia, surgieron a las 48 horas, momento en el que hubo una reducción del 35% en el riesgo relativo de re-infarto de miocardio, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada ($P<0,001$).

El efecto beneficioso de la enoxaparina en el punto final primario fue consistente en subgrupos claves que incluyeron edad, sexo, localización del infarto, antecedentes de diabetes, antecedente de infarto de miocardio, tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo hasta el tratamiento con el fármaco en estudio.

Existió un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina, en comparación con heparina no fraccionada, en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (23% de reducción del riesgo relativo) o que fueron tratados médica mente (15% de reducción en el riesgo relativo, $P=0,27$ para la interacción).

La tasa a los 30 días del punto final combinado de muerte, re-infarto de miocardio o hemorragia intracraneal (medida como beneficio clínico neto) fue significativamente menor ($p<0,0001$) en el grupo con enoxaparina (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una reducción del riesgo relativo de 17% a favor del tratamiento con Clexane.

El efecto beneficioso de la enoxaparina en el punto final primario observado durante los primeros 30 días fue mantenido a lo largo de un período de seguimiento de 12 meses.

FARMACOCINÉTICA

Características generales. Los parámetros farmacocinéticos fueron estudiados primariamente en referencia a tiempo de curso de la actividad plasmática anti-Xa y también por la actividad anti-IIa, en los rangos de dosificación recomendados después de administración subcutánea única y repetida, y después de administración intravenosa única. La determinación cuantitativa de la actividad farmacocinética anti-Xa y anti-IIa fue realizada con el método amidolítico validado con sustratos específicos y usando una enoxaparina estándar calibrada contra el estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular.

Biodisponibilidad y absorción. La biodisponibilidad absoluta de enoxaparina sódica después de la inyección subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, es cercana al 100 %. El volumen de inyección y la concentración de la dosis (en el rango de 100-200 mg/ml) no afectan los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos. La actividad anti-Xa plasmática máxima media se observa de 3 a 5 horas después de la inyección subcutánea y alcanza aproximadamente una concentración de 0,2; 0,4; 1,0 y 1,3 UI/ml de anti-Xa luego de la administración subcutánea única de dosis de 20 mg, 40 mg, 1,0 mg/kg y 1,5 mg/kg respectivamente. Una administración en bolo IV de 30 mg seguida inmediatamente por 1 mg/kg en forma SC cada 12 horas, presenta un pico inicial de 1,16 UI/ml ($n=16$) en los niveles de anti Factor Xa y una exposición promedio correspondiente al 88% de los niveles en equilibrio dinámico. El equilibrio dinámico es alcanzado al segundo día de tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

La farmacocinética de enoxaparina se presenta como lineal en el rango de dosis recomendadas. La variabilidad intra e interpacientes es baja. Despues de la administración subcutánea repetida de regímenes de 40 mg una vez por día y de 1,5 mg/kg una vez por día en voluntarios sanos, el estado de equilibrio se alcanza en el día 2 con una tasa de exposición alrededor de un 15% más alta que despues de una dosis única. Los niveles de actividad de enoxaparina en estado de equilibrio son muy bien predichos por la farmacocinética de dosis única. Despues de la administración subcutánea repetida de un régimen de 1 mg/kg dos veces por día, el estado de equilibrio se alcanza en los días 3 a 4, con una exposición promedio de un 65% más alta que luego de dosis única, y niveles promedio pico y valle de alrededor de 1,2 y 0,52 UI/ml respectivamente. Esta diferencia en el estado de equilibrio es esperable y dentro del rango terapéutico, sobre la base de la farmacocinética de enoxaparina sódica.

La actividad anti-IIa del plasma despues de la administración subcutánea es aproximadamente 10 veces más baja que la actividad anti-Xa. La actividad anti-IIa máxima media se observa aproximadamente 3 a 4 horas despues de inyección subcutánea y alcanza una concentración de 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml luego de la administración repetida de 1 mg/kg dos veces por día y de 1,5 mg/kg una vez por día, respectivamente.

Distribución. El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de alrededor de 5 litros y cercano al volumen sanguíneo.

Metabolismo. La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización a sustancias de menor peso molecular con potencia biológica muy reducida.

Eliminación. La enoxaparina sódica es una droga de clearance bajo. Tiene un clearance plasmático anti-Xa medio de 0,74 l/h despues de una infusión intravenosa de 1,5 mg/kg durante 6 horas. La eliminación es monofásica, con una vida media de alrededor de 4 horas despues de una dosis subcutánea única y de alrededor de 7 horas despues de dosificación repetida. El clearance renal de los fragmentos activos equivale a alrededor del 10% de la dosis administrada, y la excreción renal total de los fragmentos activos y no activos representa el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

- **Ancianos.** El perfil cinético de enoxaparina sódica no es diferente en sujetos mayores respecto de sujetos más jóvenes cuando la función renal es normal, sobre la base de resultados de análisis farmacocinéticos poblacionales. Sin embargo, dado que la función renal declina con la edad, la eliminación de enoxaparina sódica en pacientes ancianos podría estar reducida (véase: "Precauciones: hemorragias en ancianos", "Posología/Dosificación: ancianos" y "Farmacocinética: deterioro renal").
- **Deterioro renal.** Se observó relación lineal entre el clearance plasmático anti-Xa y el clearance de creatinina en estado de equilibrio dinámico, lo que indica un clearance de enoxaparina sódica más bajo en pacientes con función renal reducida. La exposición Anti-Xa representada por el ABC ("Área Bajo la Curva de concentración vs tiempo"), en estado de equilibrio dinámico, está apenas aumentada en casos de deterioro renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) y moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) despues de administración subcutánea repetida de dosis de 40 mg una vez por día. En pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), el ABC en estado de equilibrio dinámico está muy incrementado (un promedio del 65%) despues de la dosificación subcutánea repetida de 40 mg una vez por día (véase: "Precauciones: deterioro renal" y "Posología/Dosificación: deterioro renal").
- **Peso corporal.** Despues de dosificación subcutánea repetida de 1,5 mg/kg una vez por día, el ABC promedio de la actividad anti-Xa es apenas mayor en estado de equilibrio dinámico en voluntarios sanos obesos (índice de masa corporal: 30-48 kg/m²) respecto de sujetos control no obesos, pero el Amax



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

(actividad máxima) no está aumentado. Con dosificación subcutánea hay menor clearance ajustado por peso en sujetos obesos. Al administrar dosis no ajustadas por peso se encontró que después de una aplicación subcutánea única de 40 mg, la exposición anti-Xa era un 52 % más alta en mujeres de bajo peso corporal (< 45 kg) y un 27% más alta en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) cuando se la comparó con la exposición de sujetos control de peso corporal normal (véase: "Precauciones: peso corporal bajo").

- **Hemodiálisis.** En un solo estudio realizado, la tasa de eliminación fue similar, pero el ABC fue dos veces más alto que en la población control después de una dosis intravenosa única de 0,25 ó 0,50 mg/kg.

Interacciones farmacocinéticas.

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN**GENERAL****a) Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos**

La duración y la dosis de la terapia con Clexane se basa en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico del paciente individual debe ser estimado utilizando los modelos validados de estratificación de riesgos.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 a 40 mg una vez por día, vía inyección subcutánea. En caso de cirugía general la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la operación.

El tratamiento se prescribe habitualmente por un periodo promedio de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado podría ser apropiado en algunos pacientes; debería continuar mientras haya algún riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente pase deambule.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosificación recomendada de enoxaparina sódica es, vía inyección subcutánea, 40 mg una vez por día, iniciando la administración 12 horas antes de la cirugía o ~~30 mg dos veces por día, iniciado 12 a 24 horas posteriores a la cirugía.~~

Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 4 semanas.

Las recomendaciones específicas referentes a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y para los procedimientos percutáneos de revascularización coronaria: Léase "Advertencias".

b) Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos (con enfermedades clínicas)

La dosis recomendada es de 40 mg una vez por día por inyección subcutánea. Prescribir el tratamiento por 6 días como mínimo y continuarlo hasta estado ambulatorio completo, con un máximo de 14 días.

c) Tratamiento de la trombosis venosa profunda, con o sin embolismo pulmonar

Puede administrarse subcutáneamente como inyección única de 1,5 mg/kg o como inyección de 1 mg/kg dos veces por día. En pacientes con complicaciones tromboembólicas, se recomienda la dosis de 1 mg/kg administrada dos veces por día.

El tratamiento se prescribe habitualmente por un periodo promedio de 10 días. Cuando sea adecuado debe iniciarse tratamiento anticoagulante oral pero la terapia con enoxaparina sódica debe continuar hasta lograr

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

un efecto anticoagulante terapéutico (Cociente Internacional de Normalización –RIN-: 2 a 3).

e) Prevención de la formación extracorpórea de trombos durante hemodiálisis

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de Clexane.

Para pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para acceso vascular doble o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único.

Durante la hemodiálisis se debe incorporar enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión. El efecto de esta dosis habitualmente es suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, si se encontraran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga que la habitual) se puede administrar otra dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

d) Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio no-Q

La dosis recomendada es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concomitantemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez por día).

Prescribir el tratamiento por un período mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual es de entre 2 y 8 días.

f) Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI)

En esta indicación se deberán utilizar las jeringas graduadas de Clexane 60, 80 y 100 mg.

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de un bolo IV único de 30 mg más 1mg/kg por vía SC seguida de 1mg/kg por vía SC cada 12 horas (100 mg máximo sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación de pacientes ≥ 75 años, (Léase: "Poblaciones Especiales: Ancianos").

Cuando es administrado conjuntamente con un trombolítico (fibrino-específico o no fibrino-específico), la enoxaparina sódica se debería administrar entre los 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deberían recibir ácido acetilsalicílico (~~ácido acetil salicílico~~) tan pronto como se les diagnostique STEMI y mantener el tratamiento (75 a 325 mg una vez al día) excepto que esté contraindicado.

La duración recomendada para el tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta alta hospitalaria, lo que suceda primero.

Para pacientes tratados con intervención coronaria percutánea si la última administración SC de enoxaparina sódica se dio menos de 8 horas antes del inflado del balón, no es necesaria ninguna dosificación adicional. Si la última administración SC se dio más de 8 horas antes del inflado del balón, se debería administrar un bolo IV de 0,3mg/kg de enoxaparina sódica.

POBLACIONES ESPECIALES

Niños

La seguridad y la eficacia de enoxaparina sódica en niños no han sido determinadas.

Ancianos

Para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no aplicar el bolo IV inicial. Iniciar la medicación con 0,75 mg/kg, vía SC, cada 12 horas (un máximo de 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las dosis restantes).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

Para otras indicaciones, no es necesario reducir la dosis, a menos que esté deteriorada la función renal (Léanse: "Precauciones: Hemorragias en ancianos", "Farmacocinética: Ancianos" y "Posología /Dosificación: Poblaciones Especiales: Deterioro renal").

Deterioro Hepático

Administrar con precaución a pacientes con deterioro hepático, dado que no se dispone de datos de estudios clínicos al respecto.

Deterioro Renal

(Véase: "Precauciones: Deterioro renal" y "Farmacocinética: Deterioro renal").

• **Deterioro renal severo**

Se requiere ajuste de dosificación en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), de acuerdo a las siguientes tablas, ya que la exposición a enoxaparina sódica está incrementada significativamente en esta población.

Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para los rangos de dosis terapéuticas:

| Dosis estándar | Deterioro renal severo |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 mg/kg SC, dos veces por día | 1 mg/kg SC, una vez por día |
| 1,5 mg/kg SC, una vez por día | 1 mg/kg SC, una vez por día |
| Para el tratamiento de STEMI agudo en pacientes <75 años de edad | |
| 30 mg-único bolo IV + 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC, dos veces por día. <small>(Máximo 100 mg por cada una de las primeras 2 dosis SC)</small> | 30 mg-único bolo IV + 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC, una vez por día. <small>(Máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)</small> |
| Para el tratamiento de STEMI agudo en pacientes ancianos ≥75 años de edad | |
| 0,75 mg/kg SC dos veces por día sin bolo inicial. <small>(Máximo 75 mg por cada una de las primeras 2 dosis SC)</small> | 1 mg/kg SC una vez por día sin bolo inicial. <small>(Máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)</small> |

Se recomiendan los siguientes ajustes en la dosis de los intervalos de dosis profilácticas:

| Dosis estándar | Deterioro renal severo |
|------------------------------|------------------------------|
| 40 mg SC, una vez por día | 20 mg SC, una vez por día |
| 20 mg SC, una vez por día | 20 mg SC, una vez por día |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

Los ajustes de dosificación recomendados no se aplican a la indicación que refiere a hemodiálisis.

- **Deterioro renal moderado a leve**

Se recomienda control clínico, aunque no se requiera ajuste de dosis, en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min).

- **Anestesia espinal/epidural**

Para los pacientes que reciben anestesia espinal/epidural, véase: "Advertencias: Anestesia espinal/epidural".

ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea

La enoxaparina sódica es administrada por vía subcutánea para la prevención de enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable, infarto miocárdico no-Q y tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST.

Inyección intravenosa (Bolo)

Para infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST, el tratamiento es iniciado con un bolo IV único, inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Inyección por línea arterial

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrada por vía intramuscular.

La jeringa prellenada está lista para el uso inmediato.

Técnica de inyección subcutánea

La jeringa prellenada descartable se provee lista para usar.

Aplicar, al paciente acostado, mediante inyección subcutánea profunda. No expeler la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección (para evitar la pérdida de droga) cuando se estén usando jeringas prellenadas de 20 y 40 mg. Alternar la administración entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

Introducir la aguja en forma vertical, en un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el índice (no soltar hasta tanto no se haya completado la inyección). No frotar el lugar de la inyección después de la administración.

Técnica de inyección intravenosa (Bolo) (sólo para indicación STEMI agudo)

Administrar enoxaparina sódica mediante una guía intravenosa. No mezclar ni co-administrar con otras medicaciones. Para evitar las posibles mezclas de enoxaparina sódica con otras drogas, se debe limpiar el acceso intravenoso con suficiente cantidad de solución salina o dextrosa antes y después de la administración del bolo de enoxaparina sódica, para limpiar la guía de droga. Enoxaparina sódica puede ser administrada con seguridad con solución salina normal (0,9%) ó dextrosa al 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg utilizar una jeringa graduada y prellenada, expeler el volumen necesario para retener sólo 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser aplicada directamente en la línea intravenosa.

Bolo adicional para Intervención Percutánea Coronaria cuando la última inyección SC fue aplicada



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

más de 8 horas antes del inflado del balón.

En pacientes que serán sometidos a Intervención Percutánea Coronaria, se deberá administrar un bolo adicional de 0,3 mg/kg si la última inyección SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón. (Léase: "Posología y Forma de Administración: Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST").

Para asegurar la precisión del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir la droga a 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml usando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar un envase para infusión intravenosa de 50 ml (utilizando indistintamente solución fisiológica salina al 0,9% o dextrosa al 5% en agua) del siguiente modo:

- Extraer y descartar 30 ml del envase para infusión intravenosa (de 50ml) con una jeringa.
- Inyectar el contenido completo de una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 ml restantes en el envase para infusión. Con cuidado, mezcle el contenido del envase.
- Extraiga el volumen requerido de la dilución con una jeringa para administración en la línea intravenosa. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Luego de completada la dilución, el volumen a inyectar puede ser calculado usando la siguiente fórmula [Volumen de la solución diluida (ml) = peso del paciente (Kg) x 0,1] o utilizando siguiente tabla:

Volumen a inyectar en la guía intravenosa luego de completar la dilución

| Peso del paciente [Kg] | Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg] | Volumen a inyectar de una dilución con una concentración final de 3 mg/ml [ml] |
|------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 45 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 15 | 5 |
| 55 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 18 | 6 |
| 65 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 21 | 7 |
| 75 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 24 | 8 |
| 85 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 27 | 9 |
| 95 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 30 | 10 |

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a enoxaparina sódica y a heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular.
- Historia de trombocitopenia inducida por heparina en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes
- Hemorragia mayor activa y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluido accidente cerebrovascular hemorrágico reciente.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

ADVERTENCIAS

- a) **Generales.** Las heparinas de bajo peso molecular no deben intercambiarse durante el uso ya que difieren en sus procesos de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto ocasiona diferencias farmacocinéticas y en sus actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, atención especial y cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada producto en particular.
- b) **Anestesia espinal/epidural.** Han habido casos de hematomas neuroaxiales (ocasionaron parálisis de larga duración o permanente) cuando se usó enoxaparina sódica concomitantemente con anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez por día o inferiores. El riesgo es mayor con regímenes más altos de dosificación, con el uso de catéteres postoperatorios o con el uso concomitante de otras drogas que afecten la hemostasia (por ej. AINES, véase: "Interacciones"). También parece que el riesgo se incrementa con punción neuroaxial traumática o reiterada o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético de la droga (véase: "Farmacocinética"). La colocación y remoción del catéter están facilitadas cuando el efecto de enoxaparina es bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto necesario para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

La colocación o remoción de un catéter debe realizarse después de al menos 12 horas de la administración de dosis bajas (20 mg una vez por día, 30 mg una o dos veces por día, o 40 mg una vez por día) de enoxaparina, y por lo menos 24 horas después de la administración de dosis más altas (0,75 mg/kg dos veces por día, 1 mg/kg dos veces por día, o 1,5 mg/kg una vez por día) de enoxaparina. Los niveles Anti-Xa son todavía detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que se evitará un hematoma neuroaxial. Los pacientes que reciben la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un retraso mayor antes de la colocación o remoción del catéter.

Así mismo, aunque no se pueda establecer una recomendación específica para el tiempo de una dosis de enoxaparina posterior luego del retiro del catéter, considere retrasar ésta siguiente dosis durante al menos cuatro horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y de los factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; considerar duplicar el tiempo de remoción del catéter, por lo menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30 mg una vez al día) y por lo menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día). Si el médico decidiera administrar anticoagulación en el marco de anestesia epidural/espinal o punción lumbar, deberá realizar frecuentes monitoreos a fin de detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico como, por ejemplo, dolor en la línea media de la espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad en los miembros inferiores) y disfunción de los intestinos o de la vejiga. Indicar a los pacientes que informen al médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos y síntomas antes mencionados. Si se sospechara de signos y síntomas de hematoma espinal, se debe corroborar el

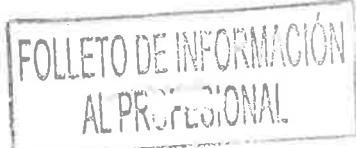
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

diagnóstico en forma urgente e iniciar inmediatamente el tratamiento, incluida descompresión de la médula espinal.

- c) **Trombocitopenia inducida por heparina.** Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (Ver Sección "Contraindicaciones"). Los anticuerpos circulantes pueden persistir por varios años.
- La enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes (con más de 100 días) de trombocitopenia inducida por heparina, sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en este caso, debe ser tomada luego de una cuidadosa evaluación de riesgo - beneficio y después de considerar un tratamiento alternativo sin heparina.
- d) **Procedimientos percutáneos de revascularización coronaria.** Para minimizar el riesgo de sangrado después de los procedimientos de revascularización durante el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio no-Q e infarto de miocardio con elevación del segmento ST, se debe adherir precisamente a los intervalos recomendados entre las diferentes dosis de Clexane. Es importante lograr la hemostasia en el sitio de punción luego de la ISP. En el caso que se utilice un dispositivo de cierre la vaina puede retirarse inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina debe retirarse luego de 6 horas desde la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina debe continuar, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de transcurridas 6 a 8 horas de la remoción del catéter introductor. Continuar observando el lugar del procedimiento para la detección de signos de sangrado o de formación de hematomas.
- e) **Embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas.** El uso de Clexane Inyectable para tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. En un estudio clínico con mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a las que se les administró enoxaparina (1 mg/kg, dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula y llevaron a la muerte de la madre y el feto. A partir de la comercialización hubo informes aislados de trombosis de válvula en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden tener mayor riesgo de tromboembolismo (ver "Precauciones: Prótesis valvulares cardíacas mecánicas").
- f) **Ánalisis de laboratorio.** A las dosis para profilaxis de tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente sobre los análisis de tiempo de sangrado y de coagulación sanguínea global, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, podría haber incremento en el APTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada) y en el TC (Tiempo de Coagulación). Los aumentos en el APTT y el TC no están linealmente correlacionados con incremento de la actividad antitrombótica y, por lo tanto, no son adecuados ni confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

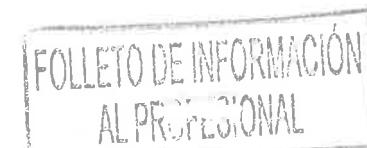
PRECAUCIONES

- a) **No administrar por vía intramuscular.**
- b) **Hemorragia.** Como con otros anticoagulantes, podría existir sangrado en algún punto (Léase: "Reacciones adversas"). En caso de sangrado, investigar el origen e instituir el tratamiento adecuado.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

- c) La enoxaparina sódica, como otros anticoagulantes, debe ser usada con precaución en situaciones con potencial incrementado de hemorragia, tales como:
- hemostasis deteriorada
 - antecedentes de úlcera péptica
 - accidente cerebrovascular isquémico reciente
 - hipertensión arterial grave no controlada
 - retinopatía diabética
 - cirugía reciente neuro- u oftalmológica
 - Uso concomitante de medicación que afecta la hemostasia. (Léase: "Interacciones".)
- d) **Prótesis valvulares cardíacas mecánicas.** El uso de Clexane inyectable para tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. Hubo informes aislados de trombosis de válvula en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que habían recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Factores confusores, inclusive enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos incluyeron a mujeres embarazadas en quienes la trombosis de la válvula condujo a muerte fetal y materna. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden tener mayor riesgo de tromboembolismo (Léase: "Advertencias: Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas").
- e) **Hemorragias en ancianos.** No se observó aumento de la tendencia al sangrado con la administración de dosificaciones en el rango de profilaxis. Los pacientes ancianos (especialmente desde los ochenta años de edad) pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado en los rangos de dosificación terapéutica. Se aconseja realizar un cuidadoso control clínico (Léase: "Posología/Dosificación: Ancianos" y "Farmacocinética: Ancianos").
- f) **Deterioro renal.** En pacientes con este problema hay incremento de la exposición a enoxaparina sódica, lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que la exposición a enoxaparina sódica está muy incrementada en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), se recomienda realizar ajuste de dosificación tanto en los rangos profilácticos como terapéuticos. Aunque no se requiere ajuste de dosis, se recomienda control clínico cuidadoso en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) (Léase: "Posología/Dosificación: Deterioro renal" y "Farmacocinética: Deterioro renal").
- g) **Peso corporal bajo.** Se observó un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas por peso corporal) en mujeres de bajo peso (<45 kg) y hombres de bajo peso (<57 kg), hecho que puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por esta razón se aconseja realizar un cuidadoso control clínico en estos pacientes (Léase: "Farmacocinética: Peso corporal").
- h) **Control de la cantidad de plaquetas.** El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con heparinas de bajo peso molecular. En el caso de aparecer, la trombocitopenia habitualmente se detecta entre los días 5 y 21 posteriores a la iniciación del tratamiento. Es recomendable realizar recuento de plaquetas antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento. Si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), suspender el tratamiento con enoxaparina sódica y transferir al paciente a otra terapia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

- i) **Pacientes obesos.** Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30kg/m²) aún no ha sido determinada y no hay consenso para el ajuste de las dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

INTERACCIONES

Se recomienda que las sustancias que afectan la hemostasis sean suspendidas antes del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que sean estrictamente necesarias. Incluyen medicaciones tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y AINES (incluido ketorolaco)
- Dextran 40, ticlopidina y clopidogrel
- Glucocorticoides sistémicos
- Trombolíticos y anticoagulantes
- Otros anticoagulantes antiplaquetarios, incluidos los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

Si se indica la combinación, se deberá utilizar enoxaparina sódica con cuidadoso control clínico y de laboratorio.

EMBARAZO

En los estudios en animales no se comprobó ningún signo de fetotoxicidad ni de teratogenicidad.

En rata gestante fue mínima la transferencia de ³⁵S-enoxaparina a través de la placenta materna al feto.

En los seres humanos no existen evidencias de que enoxaparina sódica cruce la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No se dispone de información respecto del primer y tercer trimestre.

Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y dado que los estudios en animales no son siempre predictores de la respuesta humana, esta droga debe usarse en pacientes embarazadas solo si el médico ha determinado una clara necesidad (véase: "Advertencias: Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas" y "Precauciones: Prótesis valvulares cardíacas mecánicas").

LACTANCIA

En ratas es muy baja la concentración de ³⁵S-enoxaparina o sus metabolitos marcados en la leche durante el período de lactancia.

Se desconoce si enoxaparina sódica no modificada se excreta en la leche materna humana. La absorción de enoxaparina sódica vía oral es improbable. Sin embargo, como precaución, se deberá aconsejar que eviten amamantar a las madres que reciban enoxaparina sódica durante el período de lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA APTITUD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y LA UTILIZACIÓN DE MÁQUINAS

La enoxaparina sódica no afectó la capacidad para conducir vehículos ni operar maquinarias.

CARCINOGENESIS. No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la enoxaparina.

MUTAGENICIDAD. La enoxaparina no produjo mutagénesis en varios estudios *in vitro* (prueba de Ames, el ensayo de mutación en linfocitos de ratón y el ensayo de aberración cromosómica sobre linfocitos humanos) y en la prueba *in vivo* de aberración cromosómica en médula espinal de rata *in vivo*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD, TERATOGENICIDAD Y FETOTOXICIDAD.

La enoxaparina no afectó la fertilidad o la capacidad reproductiva en ratas macho y hembra en dosis de hasta 20 mg/kg/día por vía subcutánea. Estudios realizados en ratas y conejas preñadas no evidenciaron efectos teratogénicos o fetotoxicidad atribuibles a la enoxaparina.

TOXICIDAD.

Aparte de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina, no hubo evidencia en la semana 13 de efectos adversos en estudios sobre toxicidad subcutánea realizados en ratas y perros a dosis de 15 mg/kg/día, y tampoco en la semana 26 en estudios sobre toxicidad subcutánea e intravenosa desarrollados en ratas y en monos a dosis de 10 mg/kg/día.

EMPLEO EN PACIENTES CON DETERIORO RENAL O HEPÁTICO

Véase: "Posología/Dosificación", "Precauciones" y "Farmacocinética".

REACCIONES ADVERSAS

Enoxaparina ha sido evaluada en estudios clínicos en más de 15.000 pacientes. Estos incluyeron 1776 para profilaxis de la trombosis venosa profunda luego de cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1169 para profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con enfermedad aguda con movilidad severamente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio no-Q y 10.176 para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI).

El régimen de administración de enoxaparina sódica durante estos estudios clínicos varió dependiendo de la indicación. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para profilaxis de la trombosis venosa profunda luego de cirugía o en pacientes con enfermedad aguda con movilidad severamente restringida. En el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o bien una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable y el infarto de miocardio no-Q, las dosis fueron 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) el régimen de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo seguido por 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y reportadas en experiencias post comercialización son detalladas a continuación.

Las frecuencias son definidas de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$) o desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización son clasificadas con una frecuencia "desconocida".

Hemorragias. En estudios clínicos las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportadas. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas a lo sumo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹). Algunos de estos casos fueron fatales. Como con otros anticoagulantes, podría haber hemorragia en conjunción con otros factores de riesgo asociados tales como lesiones orgánicas propensas a sangrar, procedimientos invasivos o el uso de medicamentos que afectan la hemostasia (Léase: "Precauciones" e "Interacciones").

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

| Clasificación MedDRA de Sistema de órganos | Profilaxis en pacientes quirúrgicos | Profilaxis en pacientes clínicos | Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP | Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no-Q | Tratamiento en pacientes con STEMI agudo |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos vasculares | <i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>Rara:</i> Hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* | <i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuente:</i> Hemorragia intracranal, Hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* <i>Rara:</i> Hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuente:</i> Hemorragia intracranal, Hemorragia retroperitoneal |

* tales como hematomas, equimosis en lugares distintos del de inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹: En los pacientes quirúrgicos, complicaciones de la hemorragia se considera mayor si: (1) si la hemorragia causó un caso clínico significativo, o (2) si va acompañada de una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o la transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Hemorragias retroperitoneal e intracraneales fueron siempre consideradas importantes.

Trombocitopenia y trombocitosis

| Clasificación MedDRA de Sistema de órganos | Profilaxis en pacientes quirúrgicos | Profilaxis en pacientes clínicos | Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP | Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no-Q | Tratamiento en pacientes con STEMI agudo |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema sanguíneo y linfático | <i>Muy común:</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>Poco frecuente:</i> Trombocitopenia | <i>Muy común:</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>Poco frecuente:</i> Trombocitopenia | <i>Común:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy rara:</i> Trombocitopenia inmunoalérgica |

*: Plaquetas aumentadas >400 g/l

Otras reacciones clínicas relevantes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL

Estas reacciones se presentan a continuación, independientemente de las indicaciones, por clase de sistema de órganos, intervalo de frecuencia y orden decreciente de gravedad.

| Clasificación MedDRA de Sistema de órganos | Todas las indicaciones |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmune | <i>Común:</i> Reacción alérgica <i>Rara:</i> Reacción anafiláctica / anafilactoide (Léase también "Experiencia Post-comercialización"). |
| Trastornos hepatobiliares | <i>Muy común:</i> Aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**) |
| Trastornos de piel y tejido subcutáneo | <i>Común:</i> Urticaria, prurito, eritema <i>Poco frecuente:</i> Dermatitis bullosa |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | <i>Común:</i> Hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, otra reacción en el sitio de inyección * <i>Poco frecuente:</i> La irritación local, necrosis de la piel en el sitio de inyección |
| Investigaciones | <i>Rara:</i> Hipercalemia |

*: tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, bulto, dolor o reacción del lugar de inyección (NOS)

**: niveles de transaminasas >3 veces el límite superior de normalidad

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Clexane. Las reacciones adversas son derivadas de reportes espontáneos y por lo tanto la frecuencia es "desconocida" (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Trastornos del Sistema Inmune

- Reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Dolor de cabeza

Trastornos vasculares

- Casos de hematoma espinal (o hematoma neuroaxial) han sido reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica, así como también anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones han dado lugar a distintos grados de lesiones neurológicas incluyendo parálisis a largo plazo o permanente. (Léase "Advertencias: Anestesia espinal/epidural").

Trastornos del Sistema linfático y sanguíneo

- Anemia hemorrágica
- Casos de Trombocitopenia Inmunoalérgica con trombosis; en algunos de estos la trombosis fue complicada por infarto de órgano o isquemia de las extremidades (Léase "Precauciones: Control de la cantidad de plaquetas").
- Eosinofilia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

- Vasculitis cutánea, necrosis de la piel que se presenta habitualmente en el lugar de inyección (estos fenómenos han sido generalmente precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser interrumpido.
- Nódulos en el sitio de inyección (nódulos inflamatorios, que no fueron recinto quístico de enoxaparina). Se resuelven después de unos pocos días y no debe causar la interrupción del tratamiento.
- Alopecia

Trastornos hepatobiliares

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

- Osteoporosis siguiente al tratamiento a largo plazo (más de 3 meses)

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y severidad. La sobredosificación accidental con enoxaparina sódica por vía intravenosa, extracorpórea o subcutánea puede llevar a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de dosis incluso mayores, es muy poco probable que la enoxaparina sódica sea absorbida.

Antídoto y tratamiento. El efecto anticoagulante puede ser neutralizado en gran medida con la inyección intravenosa lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la cantidad de enoxaparina sódica inyectada (1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica si la enoxaparina sódica fue administrada en las 8 horas previas). Puede administrarse una infusión de 0,5 mg de protamina por cada miligramo de enoxaparina sódica si ésta última fue administrada más de 8 horas antes que la protamina o si se ha determinado que se requiere una segunda dosis de protamina. Luego de 12 horas de la inyección de la enoxaparina sódica, la administración de protamina puede no ser requerida. Sin embargo, aún con altas dosis de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica no puede ser nunca neutralizada completamente (máximo alrededor del 60%). Léase prospecto para sales de protamina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIONES

Estuches con 1, 2, 10 y 50 jeringas prellenadas.

Estuches con 1,2, 10 y 50 jeringas prellenadas con sistema de seguridad.

No todas estas presentaciones pueden estar disponibles en su país.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a más de 25°C. No refrigerar ni congelar.

Las jeringas prellenadas de Clexane son envases que contienen una sola dosis.

DESECHAR TODA PORCIÓN NO USADA DEL PRODUCTO.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Ref.: MT 1244850/19

REG. ISP N° B-1351/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLEXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 80 mg/0,8 mL**

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, Boulevard Industriel, Zone Industrielle, 76580 – Le Trait, Francia.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, Teléfono: 2 2366 7000

