

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clexane® 20 mg (2000 UI) ampollas

Clexane® 40 mg (4000 UI) ampollas

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clexane® 20 mg (2000 UI) ampollas

Cada ampolla contiene:

- Enoxaparina (D.C.I.) sódica: 20 mg (equivalente a 2000 UI)*
- Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 ml

Clexane® 40 mg (4000 UI) ampollas

Cada ampolla contiene:

- Enoxaparina (D.C.I.) sódica: 40 mg (equivalente a 4000 UI)*
- Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 ml

* Valorada frente al primer estándar internacional OMS, para heparina de bajo peso molecular (HBPM), utilizando el método anti-Xa amidolítico ATIII (CBS 31-39).

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable contenida en ampollas

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar)
- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con aspirina.

4.2. Posología y forma de administración

Advertencia

Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, por ejemplo en cirugía abdominal, la posología recomendada de enoxaparina es de 20mg (2000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento al menos 7 a 10 días después de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico, por ejemplo en cirugía ortopédica, la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40mg (4000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención. La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de cuatro semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea, ver: apartado 4.4 *Advertencias*.

2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

- En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2000 UI) o 40 mg (4000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.
- El paciente deberá estar en decúbito supino y la administración de enoxaparina debe ser realizada mediante inyección subcutánea profunda, normalmente en la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral, alternativamente del lado derecho y del lado izquierdo. La aguja deberá introducirse verticalmente en toda su longitud, en el espesor de un pliegue cutáneo tomado entre el pulgar y el índice del operador. Este pliegue cutáneo se debe mantener mientras se administra la inyección.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80 - 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 - 75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

La administración de Clexane debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Clexane es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día).
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de dos días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Observaciones generales:

Ancianos: en los ancianos no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada (ver 4.4 *Precauciones*: Hemorragia en ancianos y 4.2 *Posología y Forma de Administración*: Insuficiencia renal)

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis (ver 5.2. *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal:

(ver 4.4 *Precauciones*: Insuficiencia renal y 5.3 *Propiedades Farmacocinéticas*: Insuficiencia renal).

- **Insuficiencia renal grave:**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg dos veces al día	1 mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1 mg/kg una vez al día

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

Posología estándar	Insuficiencia renal grave
40 mg una vez al día	20 mg una vez al día
20 mg una vez al día	20 mg una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- **Insuficiencia renal leve o moderada**

Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la enoxaparina.
- Hipersensibilidad a la heparina o sustancias de origen porcino.
- Hemorragias activas.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.
- Lesiones orgánicas que puedan determinar hemorragia, como la úlcera péptica activa y el ictus hemorrágico no debido a embolismo sistémico.
- Trastornos hemorrágicos importantes ligados a alteraciones de la hemostasia, salvo la coagulación intravascular diseminada no relacionada con la heparina.
- En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No administrar por vía intramuscular.
- Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico.
- Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la

aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un cateter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos doce horas para las heparinas de bajo peso molecular. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La nueva dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.
- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o peridural debe extremarse la la vigilancia del paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado , incluyendo la descompresión medular.
- **Hemorragia en ancianos**
En ancianos, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis,. En pacientes ancianos (especialmente los pacientes de más de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica.
Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica (ver: “Posología y forma de administración: Ancianos”)

- Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.

Aunque 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), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica (ver: “Posología y forma de administración: Insuficiencia renal” y “Farmacocinética: Insuficiencia Renal”)

- Pacientes de bajo peso

En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 Kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 Kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes (ver: “Farmacocinética: peso”)

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, la guía de acceso vascular debe mantenerse en su lugar durante 6 a 8 horas después de la dosis de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

- Válvulas protésicas cardíacas:

Enoxaparina no ha demostrado eficacia y seguridad en indicaciones terapéuticas diferentes a las establecidas en la sección 4.1. Se han notificado casos de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como agente profiláctico. Algunos de estos casos tuvieron un desenlace mortal

- Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

- Monitorización del recuento de plaquetas: con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

a) En pacientes sin historia de trombocitopenia:

Debe efectuarse un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y luego dos veces por semanas durante 21 días, a lo largo del tratamiento con enoxaparina. Si, pasado este tiempo, es necesario prolongar el tratamiento, el recuento de plaquetas tiene que realizarse una vez a la semana, hasta el final del tratamiento.

En la práctica, cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas debe ser un motivo de alerta. En tal caso, hay que realizar inmediatamente una monitorización inmediata y diaria del recuento de plaquetas, y el tratamiento debe interrumpirse lo antes posible. Si tiene que continuar el tratamiento anticoagulante, hay que instaurar una terapia de sustitución con anticoagulantes orales o, al menos, un tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria.

b) En pacientes con historia de trombocitopenia:

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con una heparina no fraccionada, o con otra heparina de bajo peso molecular, el cambio a enoxaparina puede ser posible siempre y cuando un test de agregación plaquetaria en presencia de enoxaparina haya sido negativo. Dado que, aún en pacientes con un resultado negativo, se han observado reacciones cruzadas, la monitorización del estado clínico deberá

ser especialmente cuidadosa y se requiere realizar recuentos diarios de plaquetas. El tratamiento debe ser interrumpido si persiste la trombocitopenia inicial.

Si tiene que continuar el tratamiento anticoagulante, hay que instaurar una terapia de sustitución con anticoagulantes orales o, al menos, un tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda antes del tratamiento con enoxaparina sódica interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos (vía sistémica). incluido ketorolaco
- Anticoagulantes y trombolíticos
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfinpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral).
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio, dado el aumento de riesgo de hemorragia.

4.6. Embarazo y lactancia

Categoría B.

Embarazo

Los estudios realizados en el animal no han mostrado evidencia de acción teratogénica o fetotóxica. En la ratona preñada, el paso de ³⁵S-enoxaparina a través de la placenta hasta el feto es muy limitado.

En la mujer embarazada no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y el tercer trimestre de la gestación. Por prudencia y por falta de experiencia, se desaconseja la utilización de la enoxaparina durante el primer trimestre del embarazo. Si se realiza una anestesia epidural, el tratamiento con enoxaparina debe ser interrumpido.

En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica a 8 mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dos de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula, lo que les ocasionó la muerte. Por tanto, no debe administrarse enoxaparina para otras indicaciones diferentes a las establecidas en la sección 4.1.

Lactancia

En la rata, durante el periodo de lactancia, la concentración de ³⁵S-enoxaparina en la leche es muy baja. No se sabe si la enoxaparina se excreta en la leche humana, en las madres durante el periodo de lactancia. Por tanto, en este periodo, las madres no deben proceder a la lactancia materna, si están bajo tratamiento con enoxaparina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad de conducción y uso de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Hemorragia

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir, virtualmente en cualquier localización, principalmente en presencia de factores de riesgo asociados: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia (ver: 4.6. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

Se han comunicado casos de hemorragias mayores, incluso retroperitoneales e intracraneales. Algunos de estos casos han sido letales.

Trombocitopenia

Se han comunicado algunos casos de trombocitopenia moderada y ocasionalmente grave asociada con trombosis venosa o arterial (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). En algunos casos la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de la extremidad.

Irritación local

Tras la inyección subcutánea de enoxaparina puede aparecer irritación local moderada, dolor y hematoma. En algunos casos, pueden observarse nódulos duros en el lugar de la inyección. Estos nódulos no contienen enoxaparina y son más bien el resultado de una reacción inflamatoria. Se resuelven tras varios días y no son causa de interrupción del tratamiento.

Con las HBPM, al igual que con la heparina no fraccionada, se han señalado algunas observaciones raras de necrosis cutánea sobrevenida en el punto de la inyección. Estos fenómenos son precedidos habitualmente por la aparición de púrpura o de placas eritematosas infiltradas y dolorosas, con o sin signos generales. En este caso, es necesario suspender inmediatamente el tratamiento.

Otras

- Raras manifestaciones alérgicas, cutáneas o generales. En algunos casos, su existencia debe conducir a la detención del tratamiento.
- Se han comunicado aumentos asintomáticos y reversibles de niveles de enzimas hepáticas.
- Entre los efectos secundarios asociados a tratamiento con heparina no fraccionada, la caída de cabello y la cefalea se han comunicado excepcionalmente con enoxaparina. Igualmente, el riesgo de osteoporosis no se puede excluir, en caso de tratamiento prolongado.
- Muy raramente, se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales asociados al uso profiláctico de heparina en el contexto de un procedimiento anestésico –epidural o espinal- y de una

punción lumbar. Estos hematomas han tenido como resultado final diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver Sección 4.4 : Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

4.9. Sobredosificación

La sobredosificación accidental, tras la administración intravenosa o subcutánea, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección intravenosa lenta de protamina (sulfato o clorhidrato). La dosis de protamina será idéntica a la dosis de enoxaparina inyectada: 1 mg o 100 unidades anti-heparina de protamina para neutralizar la actividad anti-IIa generada por 1 mg (100 UI) de enoxaparina. En estas condiciones, e incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa nunca es totalmente neutralizada (máximo 60 %) lo que permite la persistencia de una actividad antitrombótica.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular. Se caracteriza por un peso molecular medio de 4500 daltons (3500 - 5500). La distribución del peso molecular es la siguiente: fracciones < 2000: < 20 %, fracciones de 2000 a 8000: > 68 % y fracciones > 8000: < 15 %. Posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una débil actividad anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg). La relación entre estas dos actividades es de 3,6, aproximadamente.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

A las posologías utilizadas para la profilaxis del tromboembolismo, la enoxaparina no influye negativamente de forma significativa sobre los tests globales de coagulación. No modifica la agregación plaquetaria ni la fijación del fibrinógeno sobre las plaquetas.

5.2. Datos clínicos en el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

En un estudio multicéntrico, 3.171 pacientes en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron randomizados para recibir, asociada con aspirina(100 a 350 mg una vez al día), 1mg/kg de peso de enoxaparina sódica administrada por vía subcutánea cada 12 horas ó heparina no fraccionada ajustada en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de dos días y un máximo de ocho, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. Los resultados fueron los siguientes: el tratamiento con enoxaparina sódica, en comparación con heparina, redujo significativamente la incidencia de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte, con una reducción del riesgo relativo del 16,2 % el día 14 y que se mantuvo durante todo el periodo de 30 días. Además, pocos pacientes del grupo de enoxaparina sódica necesitaron revascularización con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o bypass arterial coronario (reducción del riesgo relativo de un 15,8 % el día 30).

5.3. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina han sido estudiados principalmente_a partir de la evolución de las actividades plasmáticas anti-Xa y 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 método amidolítico validado, con sustratos específicos y un estándar de enoxaparina calibrado frente al patrón internacional LMWH1 (NIBSC).

Biodisponibilidad y Absorción

La biodisponibilidad, de enoxaparina sódica tras la inyección por vía subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100 %.

La actividad anti-Xa plasmática máxima se observa 3 a 4 horas después de la inyección subcutánea y alcanza 0,18, 0,43 y 1,01 anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea única de dosis de 20 mg (2000 UI), 40 mg (4000 UI), 1 mg/kg (100 UI/kg) y 1,5 mg/kg (150 UI) , respectivamente.

La farmacocinética de enoxaparina, parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intra-paciente e inter-paciente es baja. Tras repetidas administraciones subcutáneas de 40 mg una vez al día y pautas posológicas de 1,5 mg/kg una vez al día en voluntarios sanos, la situación de equilibrio se alcanzó antes de 4 días y a los 2 ó 3 días respectivamente, con un promedio de niveles de exposición un 10 % más elevados que los alcanzados tras la dosis única. Después de administraciones subcutáneas repetidas con la pauta posológica de 1 mg/kg dos veces al día, el equilibrio se alcanza el día 3 con una exposición media más elevada que la de la dosis única.

La actividad plasmática anti-Xa tras la administración subcutánea es aproximadamente 10 veces menor que la actividad anti-Xa. El máximo de la actividad anti-IIa se observa aproximadamente 4 horas después de la administración subcutánea.

Eliminación

La semivida de eliminación de la actividad anti-Xa es aproximadamente de 4 horas. La actividad anti-Xa está presente en el plasma durante 16-24 horas después de la administración subcutánea de 40 mg (4000 UI) de enoxaparina. Con dosis de 1 mg/kg (100 UI/kg) BID, el estado estacionario de C_{max} de actividad anti-Xa se alcanza entre el 2º y el 6º día del tratamiento.

Biotransformación

El hígado es probablemente el lugar principal de biotransformación. La enoxaparina se metaboliza por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo, consecuentemente con potencia biológica muy reducida.

Excreción

En voluntarios varones sanos, con dosis única de enoxaparina de 20 mg (2000 UI) o 40 mg (2000 UI), por vía subcutánea, la excreción urinaria basada en actividad anti-Xa es del 7,4 % y 9,3 %, respectivamente, de la dosis administrada. La eliminación de la enoxaparina y sus metabolitos sucede por las vías renal y biliar.

Poblaciones de riesgo

Insuficiencia renal:

En estado de equilibrio, se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento del plasma con anti-Xa y el aclaramiento de creatinina, lo que indica una disminución en el aclaramiento de enoxaparina sódica en pacientes con la función renal disminuida.

En estado de equilibrio, la exposición a anti-Xa representada por AUC está aumentada de modo marginal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y

moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la AUC en estado de equilibrio está significativamente aumentada en una media de un 64 % mayor en el día 4 (IC90%, 137-199%, p<0,001) tras administraciones subcutáneas repetidas de la dosis de 40 mg una vez al día. Con las dosis de 1,5 mg/kg y con 1 mg/kg en pacientes con insuficiencia renal grave el AUC aumentó aproximadamente en una 96 % (ver: “Precauciones: Insuficiencia renal” y “Posología y forma de administración: Insuficiencia renal”)

Peso

Tras repetidas administraciones subcutáneas de 1,5 mg/kg una vez al día, la AUC media de la actividad anti-Xa es marginalmente más elevado en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30-48 Kg/ m²) comparado con sujetos control no obesos, mientras que Amax no estaba aumentada. 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, la exposición anti-Xa es un 50% 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: “Precauciones: Bajo peso”)

5.4. Datos preclínicos sobre la seguridad

Tras inyección única i.v., en ratón y rata, la DL₅₀ de la enoxaparina es de 2000 mg/kg, aproximadamente. En el ratón, tras inyección única por vía s.c., la DL₅₀ es de 7000 mg/kg, aproximadamente. En estas especies el producto genera una mortalidad tardía e irregular debida a hemorragias gastrointestinales. En el perro, la enoxaparina es no tóxica y bien tolerada hasta 1000 mg/kg i.v.

En administración repetida, la enoxaparina por vía s.c. en rata (13 semanas), perro (13 semanas) y primate (4 semanas), resulta no tóxica hasta dosis de 15 mg/kg. Tras administración i.v. en rata y en mono Cynomolgus, durante 6 meses, la dosis máxima tolerada es de 10 mg/kg/día en rata y de 5 mg/kg/día en el mono. Tras administración s.c. en rata y en mono Cynomolgus, durante 6 meses, la dosis máxima tolerada es de 3 mg/kg/día en rata y de 10 mg/kg/día en el mono.

La enoxaparina carece de efectos embriotóxicos o teratógenos en ratas y conejas hasta dosis de 30 mg/kg/día s.c. o 160 mg/kg/día i.v.

La tolerancia peri y post-natal fue excelente en ratas hasta dosis de 10 mg/kg/día s.c.

Hasta dosis de 3 a 20 mg/kg/día s.c., en ratas, la enoxaparina no tuvo efectos sobre la gametogénesis, gestación, parto y lactancia de recién nacidos.

La enoxaparina fue inactiva en una batería de 4 tests realizados in vitro e in vivo, diseñados para detectar una actividad mutagénica de tipo génico o cromosómico.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua estéril para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a $\leq 25^{\circ}$ C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Clexane® 20 mg (2000 UI) ampollas

Caja con 2 ampollas de 0,2 ml, conteniendo cada una 20 mg (2000 UI) de enoxaparina sódica.

Caja con 10 ampollas de 0,2 ml, conteniendo cada una 20 mg (2000 UI) de enoxaparina sódica.

Clexane® 40 mg (4000 UI) ampollas

Caja con 2 ampollas de 0,4 ml, conteniendo cada una 40 mg (4000 UI) de enoxaparina sódica.

Caja con 10 ampollas de 0,4 ml, conteniendo cada una 40 mg (4000 UI) de enoxaparina sódica.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna en especial.

7. Nombre y domicilio social del titular

Titular:

Laboratoires Aventis
42-50, Quai de la Rapée
75012 Paris (Francia)

Comercializador:

AVENTIS PHARMA, S.A.
Avenida de Leganés, 62
28925 Alcorcón (Madrid)

Julio 2003