



Clexane® 20 mg (2.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 ml; **Clexane® 40 mg (4.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 ml; **Clexane® 60 mg (6.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 ml; **Clexane® 80 mg (8.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a 8.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 ml; **Clexane® 100 mg (10.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 100 mg (equivalente a 10.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 1,0 ml. * Clexane® 120 mg (12.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 120 mg (equivalente a 12.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 ml; **Clexane® 150 mg (15.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene: Enoxaparina sódica: 150 mg (equivalente a 15.000 UI)*; agua para preparaciones inyectables c.s.p. 1 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). **Forma farmacéutica:** Solución inyectable en jeringa precargada. **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 (Clexane® 20 mg 2.000 UI y Clexane® 40 mg 4.000 UI); - Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis (Clexane® 60 mg 6.000 UI, Clexane® 80 mg 8.000 UI, Clexane® 100 mg 10.000 UI, Clexane® 120 mg 12.000 UI y Clexane® 150 mg 15.000 UI). - Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar) (Clexane® 60 mg 6.000 UI, Clexane® 80 mg 8.000 UI, Clexane® 100 mg 10.000 UI, Clexane® 120 mg 12.000 UI y Clexane® 150 mg 15.000 UI). - Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con aspirina (Clexane® 60 mg 6.000 UI, Clexane® 80 mg 8.000 UI y Clexane® 100 mg 10.000 UI). - Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP). **Posología y forma de administración:** **Advertencia:** Las diferentes HBPM 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. En pacientes quirúrgicos:** En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea (SC). La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico, (por ejemplo, en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección SC será de 40 mg (4.000 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 4 semanas. Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **En pacientes no quirúrgicos:** En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección SC, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección SC. 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 incluyen únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda. En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas. **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 (4.000 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 postoperatorias), 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 con o sin embolia pulmonar:** La administración de Clexane® debe realizarse por vía SC, 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 SC 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 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días. **Tratamiento de Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:** La dosis recomendada de Clexane® es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía SC, seguido de la administración de 1 mg/kg por vía SC cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de *Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales*. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Clexane® deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Clexane® puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina). La duración recomendada del tratamiento con Clexane® es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): Si la última dosis de Clexane® por vía 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 periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Clexane®. **Observaciones generales:** Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección. **Pacientes de edad avanzada:** Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg, seguido de 0,75 mg/kg para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada (ver sección "Precauciones: Hemorragia en pacientes de edad avanzada"; y "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. **Insuficiencia renal:** (ver sección "Precauciones: Insuficiencia renal"). **Insuficiencia renal grave:** En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/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 con o sin embolia pulmonar y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. **Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida con o sin embolia pulmonar:** **Posología estándar:** 1,5 mg/kg SC una vez al día; 1 mg/kg SC dos veces al día. **Con insuficiencia renal grave:** 1 mg/kg SC una vez al día; 1 mg/kg SC una vez al día. **Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:** **Posología estándar:** 1 mg/kg SC dos veces al día. **Con Insuficiencia renal grave:** 1 mg/kg SC una vez al día. **Tratamiento de Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST.** **Posología estándar:** 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). **Con Insuficiencia renal grave:** 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC). **Pacientes ≥ 75 años (sólo indicado para IAMEST):** **Posología estándar:** 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). **Con Insuficiencia renal grave:** 0,75 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC). Se recomienda estos ajustes posológicos en la *profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:* **Posología estándar:** 40 mg SC una vez al día. **Con Insuficiencia renal grave:** 20 mg SC 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. **Administración:** **Inyección SC:** Clexane® se administra en forma de inyección SC para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. **Técnica para la inyección SC:** La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Clexane® se administra por inyección SC profunda. Cuando se usan jeringas precargadas no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral. La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración. **Inyección IV en bolo:** Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección SC. **Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):** Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Clexane® con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Clexane® para así limpiar el puerto del fármaco. Clexane® puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua. Para el bolo inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desecher el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa. Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg (ver sección "Posología y forma de administración: Infarto agudo de miocardio"). Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse. Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa. Una vez realizada 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 de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso. **Inyección línea arterial:** Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis. No debe ser administrado vía intramuscular. La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento. **Contraindicaciones:** - Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivadas incluyendo otras HBPM; - Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente; - 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. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** - No administrar por vía intramuscular; - **Hemorragias:** Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado; - No intercambiar Clexane® con otras HBPM dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antiIIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio; - 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,

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta 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

insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis; *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 esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y a la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La colocación y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo. 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 catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos de diez a doce horas para las HBPM. Si el paciente estuviese a tratamiento con dosis más altas de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día o 1,5 mg/kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos dos 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 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 pacientes de edad avanzada*: En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes ≥ 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica (ver sección "Posología y forma de administración: Pacientes de edad avanzada"). *Insuficiencia renal*: En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación 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 sección "Posología y forma de administración: 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. *Procedimientos de revascularización coronaria percutánea*: Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Clexane®. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Clexane® endovenoso/SC. Si el tratamiento con Clexane® continúa, 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*: El uso de Clexane® como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, 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. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo. Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas: El uso de Clexane® como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en poscomercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo. *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 HBPM 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 HBPM, 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. **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 a 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 orales 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, sulfpirazona; Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel; 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. **Embarazo y lactancia**: *Embarazo*: Los estudios realizados en animales no han mostrado ninguna evidencia de acción teratogénica o fetotóxica. En la rata preñada, el paso de ³⁵S-enoxaparina a través de la placenta hasta el feto es mínimo. En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina sódica atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer y el tercer trimestre. Al no poder realizarse estudios controlados adecuados en mujeres embarazadas y dado que los estudios realizados en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento sólo debe utilizarse durante el embarazo si el médico ha establecido una clara necesidad. Si se realiza una anestesia epidural, el tratamiento con enoxaparina debe ser interrumpido. *Lactancia*: En la rata, durante el período 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 período de lactancia. Sin embargo, como precaución en este período, las madres lactantes que reciban enoxaparina deberían ser aconsejadas a evitar la lactancia materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**: La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas**: Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC (vía SC) una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas. Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia poscomercialización se detallan a continuación. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas que no se han observado en los ensayos clínicos, pero que fueron notificadas en la experiencia poscomercialización se clasificaron bajo la frecuencia "raras". *Hemorragias*: En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q IM	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia*	<i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Raras:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia* <i>Poco frecuentes:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹ En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una 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.

Además, en la experiencia poscomercialización: *Raras*: Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuraxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q IM	Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis* <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitosis* <i>Frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuentes:</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Trombocitopenia Inmunoalérgica

* Incremento de plaquetas > 400 g/l.

Además, en la experiencia post-comercialización: *Raras:* Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos del órgano o isquemia de la extremidad (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo: Monitorización del recuento de plaquetas").

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes: Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

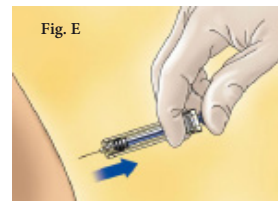
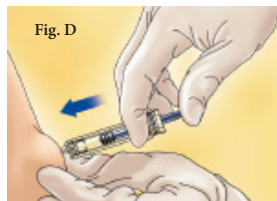
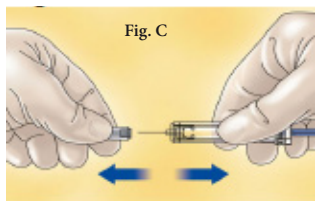
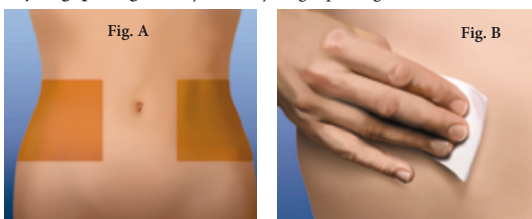
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> Reacción alérgica <i>Raras:</i> Reacción anafilactoide/anafiláctica
Trastornos hepato biliares	<i>Muy frecuentes:</i> Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de la piel y del tejido SC	<i>Frecuentes:</i> Urticaria, prurito, eritema <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis bullosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección* <i>Poco frecuentes:</i> Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección
Exploraciones complementarias	<i>Raras:</i> Hipercalcemia

*: Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma).

** : Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Además, en la experiencia poscomercialización: *Trastornos de la piel y del tejido SC:* *Raras:* Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica. Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Sobredosis: La sobredosis accidental, tras la administración intravenosa, SC o extracorpórea, 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 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, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la infusión de 0,5 mg de protamina por 1 mg de enoxaparina. Después de 12 horas de la administración de la enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa nunca es totalmente neutralizada (máximo 60%). **Lista de excipientes:** Agua estéril para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** *Inyección SC:* No administrar con otros productos. *Inyección endovenosa en bolo (sólo para la indicación de IAMEST):* Clethane® puede ser administrado de forma segura con una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa acuosa. **Período de validez:** 36 meses para Clethane® 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg y 100 mg; y de 24 meses Clethane® 120 mg y 150 mg. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** **Clethane® 20 mg (2.000 UI) jeringas:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 20 mg (2.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 5,73 € P.V.P. (IVA) 5,96 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 20 mg (2.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 25,38 € P.V.P. (IVA) 26,40 €. **Clethane® 40 mg (4.000 UI) jeringas:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 40 mg (4.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 11,14 € P.V.P. (IVA) 11,58 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 40 mg (4.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 49,19 € P.V.P. (IVA) 51,16 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 40 mg (4.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 130,04 € P.V.P. (IVA) 135,24 €. **Clethane® 60 mg (6.000 UI) jeringas:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 60 mg (6.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 18,76 € P.V.P. (IVA) 19,51 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 60 mg (6.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 179,41 € P.V.P. (IVA) 186,59 €. **Clethane® 80 mg (8.000 UI) jeringas:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 80 mg (8.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 22,97 € P.V.P. (IVA) 23,88 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 80 mg (8.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 209,11 € P.V.P. (IVA) 217,47 €. **Clethane® 100 mg (10.000 UI) jeringas:** Caja con 2 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 100 mg (10.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 26,27 € P.V.P. (IVA) 27,32 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 100 mg (10.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 106,18 € P.V.P. (IVA) 110,43 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 100 mg (10.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 232,81 € P.V.P. (IVA) 242,12 €. **Clethane® 120 mg (12.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 120 mg (12.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 128,94 €; P.V.P. (IVA): 134,10 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 120 mg (12.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 278,01 € P.V.P. (IVA) 289,13 €. **Clethane® 150 mg (15.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada:** Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 150 mg (15.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 143,74 €; P.V.P. (IVA): 149,49 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 150 mg (15.000 UI) de enoxaparina sódica. P.V.P. 309,51 € P.V.P. (IVA) 321,89 €. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** **Instrucciones de uso para la técnica de inyección subcutánea:** Es necesario realizar una inyección subcutánea (bajo la piel) de forma correcta con el fin de reducir el dolor y hematoma en el punto de inyección. **Preparación del lugar de inyección:** El lugar recomendado para la inyección es la zona del tejido graso del abdomen bajo, al menos a 5 cm del ombligo y hacia cualquiera de ambos costados (Figura A). Antes de la inyección lávese las manos. Limpie (no frote) la zona elegida para realizar la inyección, con un trozo de algodón con alcohol. Elija una zona diferente del abdomen bajo para cada inyección (Figura B). **Preparación de la jeringa antes de la inyección:** Compruebe la caducidad en el envase o en la jeringa. Si ha caducado no se debe utilizar. Verifique que la jeringa no está dañada y que el producto es una solución clara sin partículas. Si la jeringa estuviera dañada o el producto no fuera claro utilice otra jeringa. Quite el capuchón tirando del mismo (Figura C). Para las dosis de 20 mg y 40 mg la jeringa precargada está lista para ser utilizada; para la dosis de 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg y 150 mg,



ajuste la dosis que tiene que ser inyectada (si fuera necesario). La cantidad de solución que hay que inyectar debe ajustarse dependiendo del peso del paciente; por lo tanto se debe eliminar cualquier exceso de medicamento antes de administrar la inyección. Mantenga la jeringa apuntando hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa) y expulse el exceso de medicamento en un contenedor adecuado (para jeringas con dispositivo de seguridad: Si el exceso de medicamento no se expulsa antes de la inyección, no se podrá activar el dispositivo de seguridad al finalizar la inyección). Cuando no es necesario ajustar la dosis, la jeringa precargada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección. Podría aparecer una gota en el extremo de la aguja. Si esto sucede, hay que eliminar la gota antes de administrar la inyección. Para ello se debe dar golpecitos suaves con el dedo a la jeringa, siempre con la aguja apuntando hacia abajo, hasta que se desprenda la gota. **Administración de la inyección:** Mientras que se está tumbado o sentado en una posición cómoda, tomar un pliegue cutáneo entre el dedo pulgar y el índice. Mantener la aguja en un ángulo adecuado respecto al pliegue cutáneo y pinchar en dicho pliegue. Este pliegue cutáneo debe mantenerse mientras se administra la inyección (Fig. D). Completar la administración de la inyección utilizando todo el medicamento de la jeringa. Una vez administrada toda la inyección, extraer la jeringa del lugar de inyección manteniendo el dedo en el émbolo (Fig. E). **Para jeringas con dispositivo de seguridad:** Orientar la jeringa hacia abajo, alejada de sí mismo y de otras personas, y presionar firmemente el émbolo para activar el sistema de seguridad. La funda protectora cubrirá la aguja automáticamente a la vez que se escuchará un CLIC que confirma la activación del sistema de seguridad (Fig. F). **Instrucciones después de uso:** depositar la jeringa inmediatamente en el contenedor más cercano para eliminación de agujas (Fig. G). 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. **Número de autorización de comercialización:** Clethane® 20 mg (2.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 58.502; Clethane® 40 mg (4.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 58.503; Clethane® 60 mg (6.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 62.470; Clethane® 80 mg (8.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 62.471; Clethane® 100 mg (10.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 62.472.; Clethane® 120 mg (12.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 63.002; Clethane® 150 mg (15.000 UI) solución inyectable en jeringa precargada: N° Reg. 63.000. **Condiciones de dispensación:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO. Titular** sanofi-aventis, S.A., Josep Pla 2; 08019 Barcelona. **Fecha de la revisión del texto:** Julio 2012.