

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas. Consultar la Sección 4.8 para saber cómo informar sobre reacciones adversas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GEMAPAXANE 4.000 UI (40 mg) / 0,4 mL de solución inyectable en jeringa prellenada

GEMAPAXANE 6.000 UI (60 mg) / 0,6 mL de solución inyectable en jeringa prellenada

GEMAPAXANE 8.000 UI (80 mg) / 0,8 mL de solución inyectable en jeringa prellenada

GEMAPAXANE 10.000 UI (100 mg) / 1 mL de solución inyectable en jeringa prellenada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jeringas prellenadas de 4.000 UI (40 mg) / 0,4 mL

Cada jeringa prellenada contiene enoxaparina sódica 4.000 UI de actividad anti-Xa (equivalente a 40 mg) en 0,4 mL de agua para inyectables.

Jeringas prellenadas de 6.000 UI (60 mg) / 0,6 mL

Cada jeringa prellenada contiene enoxaparina sódica 6.000 UI de actividad anti-Xa (equivalente a 60 mg) en 0,6 mL de agua para inyectables.

Jeringas prellenadas de 8.000 UI (80 mg) / 0,8 mL

Cada jeringa prellenada contiene enoxaparina sódica 8.000 UI de actividad anti-Xa (equivalente a 80 mg) en 0,8 mL de agua para inyectables.

Jeringas prellenadas de 10.000 UI (100 mg) / 1 mL

Cada jeringa prellenada contiene enoxaparina sódica 10.000 UI de actividad anti-Xa (equivalente a 100 mg) en 1 mL de agua para inyectables.

Para la lista completa de excipientes, ver Sección 6.1.

La enoxaparina sódica es una sustancia biológica obtenida por despolimerización alcalina del éster bencílico de heparina derivada de la mucosa intestinal porcina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara, incolora a amarillo pálido.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

- 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 médicamente o con subsiguiente Intervención Percutánea Coronaria (IPC).
- Tratamiento extendido de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) y prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

- El riesgo tromboembólico individual para los pacientes se puede estimar utilizando un modelo de estratificación de riesgo validado.

En **pacientes con riesgo moderado** de tromboembolismo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día mediante inyección subcutánea (SC). El inicio preoperatorio (2 horas antes de la cirugía) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) se demostró eficaz y seguro en la cirugía de riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica debe mantenerse durante un período mínimo de 7 a 10 días, independientemente del estado de recuperación (por ejemplo, la movilidad). La profilaxis debe continuarse hasta que el paciente ya no tenga una movilidad significativamente reducida.

- En **pacientes con alto riesgo** de tromboembolismo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día administrada por vía SC, preferiblemente 12 horas antes de la cirugía.

Si hay necesidad de un inicio profiláctico preoperatorio de enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ejemplo, un paciente de alto riesgo que espera una cirugía ortopédica diferida), la última inyección debe administrarse a más tardar 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

- Para los pacientes que se someten a cirugía ortopédica mayor, se recomienda la trombopprofilaxis extendida hasta 5 semanas.
- Para los pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se someten a cirugía abdominal o pélvica para el cáncer, se recomienda la trombopprofilaxis prolongada hasta 4 semanas.

Profilaxis del TEV en pacientes clínicos

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día mediante inyección SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe durante al menos 6 a 14 días, independientemente del estado de recuperación (por ejemplo, la movilidad). El beneficio no se establece para el tratamiento de más de 14 días.

Tratamiento del TEV y del embolismo pulmonar (EP)

La enoxaparina sódica puede administrarse SC ya sea como una inyección diaria de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o como una inyección dos veces al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico debe seleccionar el régimen basándose en una evaluación individual que incluya el riesgo tromboembólico y el riesgo de hemorragia. El régimen de dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado una vez al día debe utilizarse en pacientes sin complicaciones con bajo riesgo de recurrencia de TEV. El régimen de dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado dos veces al día debe usarse en todos los demás pacientes, como aquellos con obesidad, con EP sintomático, cáncer, TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un período promedio de 10 días. La terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse cuando sea apropiado (ver "Cambio de enoxaparina sódica por anticoagulantes orales" al final de la Sección 4.2).

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante continuado debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

Prevención de la formación de trombos durante la hemodiálisis

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para el acceso vascular doble o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para el acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, se debe introducir enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión. El efecto de esta dosis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga de lo normal, se puede administrar una dosis adicional de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No se dispone de datos en pacientes que utilizan enoxaparina sódica para la profilaxis o el tratamiento y durante las sesiones de hemodiálisis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable y tratamiento del NSTEMI y del STEMI agudos

- Para el tratamiento de angina inestable y del NSTEMI, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas mediante inyección SC, administrada en combinación con terapia antiplaquetaria. El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual es de 2 a 8 días.

El ácido acetilsalicílico se recomienda para pacientes sin contraindicaciones en una dosis de carga oral inicial de 150 a 300 mg (en pacientes sin tratamiento previo con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento de 75 a 325 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento.

- Para el tratamiento del STEMI agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un solo bolo intravenoso (i.v.) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguida de 100 UI/kg (1 mg/kg) también SC cada 12 horas (máximo 10.000 UI [100 mg] para cada una de las dos primeras dosis por vía SC). La terapia antiplaquetaria adecuada, como el ácido acetilsalicílico oral (75 mg a 325 mg una vez al día), debe administrarse concomitantemente, salvo que esté contraindicada. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

Cuando se administra junto con un trombolítico (específico de fibrina o no específico de fibrina), la enoxaparina sódica debe administrarse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica.

- Para la dosis en pacientes ≥ 75 años, consultar el párrafo “Adultos mayores”.
- Para los pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP), si la última dosis de enoxaparina sódica SC se administró menos de 8 horas antes del inflado del balón, no se necesita una dosis adicional. Si la última administración SC se realizó más de 8 horas antes del inflado del balón, se debe administrar un bolo intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

Población pediátrica

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

Adultos mayores

Para todas las indicaciones, excepto STEMI, no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más adelante "Insuficiencia renal" y la Sección 4.4).

Para el tratamiento del STEMI agudo en pacientes ancianos ≥ 75 años, no se debe usar un bolo intravenoso inicial. Iniciar la dosificación con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC cada 12 horas (máximo 7.500 UI (75 mg) para cada una de las dos primeras dosis, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para las dosis restantes. Para la dosificación en pacientes ancianos con insuficiencia renal, ver más abajo "Insuficiencia renal" y la Sección 4.4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Deterioro hepático

Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver Sección 4.4).

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

- **Insuficiencia renal grave**

La enoxaparina sódica no se recomienda para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina < 15 mL/minuto) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 a 30 mL/minuto):

Indicación	Dosificación
Profilaxis del tromboembolismo venoso	2.000 UI (20 mg) SC una vez al día.
Tratamiento de la TVP y el EP	100 UI/kg (1 mg/kg) SC una vez al día.
Tratamiento de la angina inestable y el NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) SC una vez al día.
Tratamiento del STEMI agudo (pacientes menores de 75 años)	1 × 3.000 UI (30 mg) en bolo i.v. más 100 UI/kg (1 mg/kg) SC y luego 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 24 horas.
Tratamiento del STEMI agudo (pacientes mayores de 75 años)	Sin bolo inicial i.v., 100 UI/kg (1 mg/kg) SC y luego 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 24 horas.

Los ajustes de dosis recomendados no se aplican a la indicación de hemodiálisis.

- **Insuficiencia renal moderada y leve**

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 mL/minuto) y leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 mL/minuto), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

Forma de administración

Gemapaxane no debe administrarse por vía intramuscular.

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de la cirugía, el tratamiento de la TVP y el EP, tratamiento **extendido** de la TVP y el EP en pacientes con cáncer

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

activo, el tratamiento de la angina inestable y del NSTEMI, la enoxaparina sódica debe administrarse mediante inyección SC.

- Para el STEMI agudo, el tratamiento debe iniciarse con una única inyección en bolo i.v. inmediatamente seguida de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra a través de la línea arterial del circuito de diálisis.

La jeringa desechable prellenada está lista para su uso inmediato.

Técnica de inyección SC

La inyección se debe hacer preferentemente cuando el paciente está acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección SC profunda.

No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de medicamento cuando se usen jeringas prellenadas. Cuando la cantidad de medicamento a inyectar necesite ajustarse según el peso corporal del paciente, usar las jeringas prellenadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, desechando el exceso antes de la inyección. Tener en cuenta que, en algunos casos, no es posible alcanzar una dosis exacta debido a las graduaciones de la jeringa y, en tales casos, el volumen se debe redondear a la graduación más cercana.

La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral y posterolateral, izquierda y derecha. La longitud total de la aguja debe introducirse verticalmente en un pliegue de la piel que se mantiene entre el pulgar y el índice. El pliegue de la piel no debe liberarse hasta que se complete la inyección. No frotar el lugar de la inyección después de la administración.

Nota: El sistema de seguridad se activa al final de la inyección (consultar las instrucciones en la Sección 6.6).

En caso de autoadministración, se debe recomendar a los pacientes que sigan las instrucciones proporcionadas en el prospecto de información para el paciente que se incluye en el envase de este medicamento.

Inyección i.v. en bolo (solo indicado para el STEMI agudo)

Para el STEMI agudo, el tratamiento debe iniciarse con una única inyección i.v. en bolo inmediatamente seguida de una inyección SC. Para la inyección intravenosa, se puede usar un vial multi dosis o una jeringa prellenada. La enoxaparina sódica debe administrarse por vía intravenosa. No debe mezclarse ni administrarse junto con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con todos los demás medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe enjuagarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y después de la administración del bolo intravenoso para limpiar la entrada del medicamento. La enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución salina normal (0,9%) o con dextrosa al 5% en agua.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL*****Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg)***

Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), con una jeringa prellenada graduada de enoxaparina sódica, expulsar el exceso de volumen para retener solo 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. La dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en el lugar de la inyección en la línea intravenosa.

Bolo adicional en ICP cuando se administró la última inyección SC más de 8 horas antes del inflado del globo

Para los pacientes tratados con ICP, se administrará un bolo intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) si la última administración de SC se realizó más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para garantizar la precisión del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/mL (3 mg/mL).

Para obtener una solución de 300 UI/mL (3 mg/mL), con una jeringa prellenada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de perfusión de 50 mL (es decir, usar una solución salina normal [0,9%] o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Retirar 30 mL de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar el líquido. Inyectar el contenido completo de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 6.000 UI (60 mg) en los 20 mL que quedan en la bolsa. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer el volumen requerido de solución diluida con una jeringa para administrarlo en la línea i.v.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular utilizando la siguiente fórmula: *Volumen de la solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) x 0,1* o usando la tabla a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes del uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Peso	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volumen para inyectar en concentración final de 300 UI/mL (3 mg/mL)
	[Kg]	UI	[mg]
45	1.350	13,5	4,5
50	1500	15	5,5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Inyección en la 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 la hemodiálisis.

Cambio de enoxaparina sódica a anticoagulantes orales

- ***Cambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK)***

El monitoreo clínico y las pruebas de laboratorio [tiempo de protrombina expresado como Índice Normalizado Internacional (INR)] deben intensificarse para monitorear el efecto de los AVK.

Dado que hay un intervalo antes de que el AVK alcance su máximo efecto, la terapia con enoxaparina sódica debe continuarse a una dosis constante durante el tiempo necesario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

para mantener el INR dentro del rango terapéutico deseado para la indicación en dos pruebas sucesivas.

En los pacientes que actualmente reciben un AVK, éste debe suspenderse y debe administrarse la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya caído por debajo del rango terapéutico.

- ***Cambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales directos (ACOD)***

Para los pacientes que actualmente reciben enoxaparina sódica, suspender su administración y comenzar el ACOD de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada de enoxaparina sódica, según la etiqueta del ACOD.

Para los pacientes que actualmente reciben un ACOD, la primera dosis de enoxaparina sódica debe administrarse en el momento en que debería tomarse la siguiente dosis de ACOD.

Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar

En caso de que el médico decida administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia/analgesia epidural o espinal o de una punción lumbar, se recomienda un monitoreo neurológico cuidadoso debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver Sección 4.4).

- ***En dosis utilizadas para profilaxis***

Se debe mantener un intervalo libre de punciones de al menos 12 horas entre la última inyección de enoxaparina sódica en dosis profiláctica y la colocación de la aguja o el catéter. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de retirar el catéter.

Para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 30 mL/minuto, duplicar el tiempo de colocación o extracción de la punción/catéter a por lo menos 24 horas.

El inicio preoperatorio de 2 horas de enoxaparina sódica de 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

- ***En dosis utilizadas para el tratamiento***

Se debe mantener un intervalo libre de punciones de al menos 24 horas entre la última inyección de enoxaparina sódica en dosis curativa y la colocación de la aguja o el catéter (ver también la Sección 4.3).

Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de 24 horas antes de retirar el catéter.

Para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 30 mL/minuto, duplicar el tiempo de colocación o extracción de la aguja/catéter a 48 horas, como mínimo.

Los pacientes que reciben la dosis dos veces al día (es decir, 75 UI/kg [0,75 mg/kg] dos veces al día o 100 UI/kg [1 mg/kg] dos veces al día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina para permitir un retraso suficiente antes de la colocación o extracción del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos temporales y estos retrasos no son una garantía de que se evitará el hematoma neuroaxial.

Del mismo modo, se considerará no usar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de que se haya retirado el catéter. El retraso debe

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

basarse en una evaluación de beneficio-riesgo, considerando tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

4.3 Contraindicaciones

La enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes enumerados en la Sección 6.1;
- historial de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada por el sistema inmunitario en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también la Sección 4.4);
- sangrado clínicamente significativo y afecciones con un alto riesgo de hemorragia, incluido un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares intra espinales o intracerebrales mayores;
- anestesia espinal o epidural o anestesia loco regional cuando se usa enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas anteriores (ver Sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

- **General**

La enoxaparina sódica no puede usarse indistintamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividades específicas anti-Xa y anti II, unidades, dosis, eficacia clínica y seguridad. Esto da lugar a diferencias en la farmacocinética y en las actividades biológicas asociadas (por ejemplo, actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por lo tanto, se requiere una atención especial y el cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada medicamento patentado.

- **Historia de TIH (> 100 días)**

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH, mediada por el sistema inmunitario, en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver Sección 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir durante varios años.

La enoxaparina sódica se debe usar con extrema precaución en pacientes con antecedentes (> 100 días) de trombocitopenia inducida por heparina sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en tal caso debe tomarse solo después de una evaluación cuidadosa del riesgo y después de considerar tratamientos alternativos sin heparina (por ejemplo, danaparoid sódico o lepirudina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****• Seguimiento de recuentos de plaquetas**

En los pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas inferior a $80 \times 10^9/L$, el tratamiento anticoagulante debe considerarse caso por caso y se recomienda un seguimiento cuidadoso.

El riesgo de TIH mediado por anticuerpos también existe con las HBPMs. En caso de producirse trombocitopenia, generalmente aparece entre el quinto y el 21° día después de comenzar el tratamiento con enoxaparina sódica.

El riesgo de TIH es mayor en los pacientes postoperatorios y principalmente después de la cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, se recomienda que los recuentos de plaquetas se midan antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento.

Si hay síntomas clínicos indicativos de TIH (cualquier episodio nuevo de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de la inyección, cualquier reacción alérgica o anafilactoide en el tratamiento), se debe realizar un recuento de plaquetas. Los pacientes deben saber que estos síntomas pueden ocurrir y, de ser así, deben informar a su médico de atención primaria.

En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe cambiar a otro tratamiento alternativo anticoagulante sin heparina.

• Hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si se produce una hemorragia, debe investigarse el origen e instituirse un tratamiento adecuado.

La enoxaparina sódica, al igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones con mayor potencial de sangrado, como:

- hemostasia alterada,
- historia de úlcera péptica,
- accidente cerebrovascular isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasia (ver Sección 4.5).

• Pruebas de laboratorio

En las dosis utilizadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente en el tiempo de sangrado y en las pruebas de coagulación sanguínea global, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más altas, pueden producirse aumentos en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) y tiempo de coagulación activado (TCA). Los aumentos en TTPa y TCA no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

están correlacionados linealmente con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por lo tanto, no son adecuados y no son confiables para monitorear la actividad del medicamento.

- ***Anestesia espinal/epidural o punción lumbar***

La anestesia espinal/epidural o la punción lumbar no deben realizarse dentro de las 24 horas posteriores a la administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver también la Sección 4.3).

Se han notificado casos de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o procedimientos de punción espinal, que dan como resultado una parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menos. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios, con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con punción epidural o espinal traumática o repetida. En pacientes con antecedentes de cirugía espinal o de deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, o punción espinal, tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica (ver Sección 5.2). La colocación y extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica es bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 30 mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver Sección 4.2).

En caso de que el médico decida administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia/analgesia epidural o espinal o de una punción lumbar, se debe realizar un monitoreo frecuente para detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores) o disfunción intestinal y/o vesical. Indicar a los pacientes que informen de inmediato si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, iniciar un diagnóstico y tratamiento urgentes, incluida la descompresión de la médula espinal, aunque tal tratamiento no pueda prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

- ***Necrosis cutánea/vasculitis cutánea***

La necrosis de la piel y la vasculitis cutánea se han notificado con HMPMs y deberían conducir a una interrupción inmediata del tratamiento.

- ***Procedimientos de revascularización coronaria percutánea***

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Para minimizar el riesgo de sangrado después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, del NSTEMI y del STEMI agudo, ajustarse precisamente a los intervalos recomendados entre las dosis de inyección de enoxaparina sódica. Es importante lograr la homeostasis en el sitio de la punción después de la ICP. Si se utiliza un dispositivo de cierre, la vaina se puede quitar de inmediato. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina debe retirarse 6 horas después de la última inyección de enoxaparina sódica i.v./SC. Si debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada debe administrarse no antes de 6 a 8 horas después de la extracción de la vaina. El sitio del procedimiento debe observarse para detectar signos de sangrado o formación de hematoma.

- ***Endocarditis infecciosa aguda***

El uso de heparina generalmente no se recomienda en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si tal uso se considera absolutamente necesario, la decisión debe tomarse solo después de una evaluación individual cuidadosa de riesgo-beneficio.

- ***Válvulas cardíacas protésicas mecánicas***

El uso de enoxaparina sódica no se ha estudiado adecuadamente en tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en estos pacientes, que han recibido enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Factores de confusión, incluidas las enfermedades subyacentes y la insuficiencia de datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron mujeres embarazadas en las que la trombosis condujo a la muerte materna y fetal.

- ***Embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas***

El uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas que recibieron enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de cada 8 desarrollaron coágulos que provocaron un bloqueo de la válvula, llevando a la muerte materna y fetal. Ha habido informes aislados, posteriores a la comercialización, de trombosis valvular en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas mientras recibían enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- ***Adultos mayores***

No se observa un aumento en la tendencia al sangrado en los ancianos dentro de los intervalos de dosificación profiláctica. Los pacientes ancianos (especialmente los pacientes de ochenta años y más) pueden tener un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos de dosificación terapéutica. Se recomienda un control clínico cuidadoso y se podría considerar una reducción de la dosis en pacientes mayores de 75 años tratados por STEMI (ver secciones 4.2 y 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****• Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal hay un aumento en la exposición a la enoxaparina sódica, lo que aumenta el riesgo de sangrado.

En estos pacientes, se recomienda un control clínico cuidadoso y se puede considerar un control biológico mediante la medición de la actividad anti-Xa (ver secciones 4.2 y 5.2).

La enoxaparina sódica no se recomienda para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina < 15 mL/minuto) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 a 30 mL/ minuto), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéutica y profiláctica, dado que la exposición a la enoxaparina sódica aumenta en forma significativa (ver Sección 4.2). No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 mL/minuto) y leve (aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 mL/minuto).

• Deterioro hepático

La enoxaparina sódica debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a un mayor potencial de sangrado. El ajuste de la dosis basado en el monitoreo de los niveles de anti-Xa no es confiable en pacientes con cirrosis hepática y no se recomienda (ver Sección 5.2).

• Bajo peso

Se ha observado un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica en la dosis profiláctica (sin ajuste de peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y hombres de bajo peso (< 57 kg), lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un control clínico cuidadoso en estos pacientes (ver Sección 5.2).

• Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y la eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) no se han establecido completamente y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

• Hiperkalemia

Las heparinas pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona y provocar hiperkalemia (ver Sección 4.8), especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y aquellos que toman medicamentos que aumentan el potasio (ver Sección 4.5). El potasio plasmático debe controlarse regularmente, especialmente en pacientes en riesgo.

• Trazabilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con el fin de mejorar la trazabilidad de la HBPM, se recomienda que los profesionales de atención médica registren el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la ficha clínica del paciente.

- **Contenido de sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "sin sodio".

- ***Pustulosis exantemática generalizada aguda***

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

- **Medicamentos que afectan la hemostasia** (ver Sección 4.4): Se recomienda que algunos agentes que afectan la hemostasia se suspendan antes de la terapia con enoxaparina sódica, a menos que se indique estrictamente. Si se indica la combinación, se debe usar enoxaparina sódica con un control clínico y de laboratorio cuidadoso cuando sea apropiado. Estos agentes incluyen medicamentos tales como:

- salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias y AINEs que incluyen ketorolaco;
- otros trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa) y anticoagulantes (ver Sección 4.2).

Uso concomitante con precaución

Los siguientes medicamentos pueden administrarse con precaución concomitantemente con enoxaparina sódica.

- **Otros medicamentos que afectan la hemostasia, tales como:**

- inhibidores de la agregación plaquetaria, incluido el ácido acetilsalicílico, utilizados en una dosis de antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina y antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en el síndrome coronario agudo debido al riesgo de sangrado;

- Dextran 40;

- glucocorticoides sistémicos.

- **Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:** Los medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio pueden administrarse simultáneamente con enoxaparina sódica bajo un cuidadoso control clínico y de laboratorio (ver secciones 4.4 y 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad*****Embarazo***

En los seres humanos no hay evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. No hay información disponible sobre el primer trimestre.

Los estudios en animales no han mostrado ninguna evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad (ver Sección 5.3). Los datos en animales han demostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

La enoxaparina sódica debe usarse durante el embarazo solo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciben enoxaparina sódica deben ser controladas cuidadosamente para detectar evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva y deben ser advertidas sobre el riesgo hemorrágico. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de un mayor riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis con respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, que no sea el observado en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver Sección 4.4).

Si se planifica la anestesia epidural, se recomienda que se retire el tratamiento con enoxaparina sódica de antemano (ver Sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. En ratas lactantes, el paso de la enoxaparina o sus metabolitos en la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Gemapaxane se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos para la enoxaparina sódica con respecto a la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad (ver Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina sódica tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas***Resumen del perfil de seguridad***

La enoxaparina sódica se evaluó en más de 15.000 pacientes que recibieron el fármaco en ensayos clínicos, realizados con un producto de referencia. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con enfermedades graves con movilidad severamente restringida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q (subendocárdico) y 10.176 para el tratamiento del STEMI agudo.

El régimen de enoxaparina sódica administrado durante estos ensayos clínicos varía según la indicación. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía o en pacientes médicos con enfermedades graves con movilidad severamente restringida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibieron enoxaparina sódica se trataron con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) de SC cada 12 horas o una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, las dosis fueron de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas y, en el estudio clínico para el tratamiento del STEMI agudo, el régimen de enoxaparina sódica fue un bolo i.v. de 3.000 UI (30 mg) seguido de una inyección SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas.

En los estudios clínicos, las reacciones más frecuentes son las hemorragias, la trombocitopenia y la trombocitosis (ver Sección 4.4 y "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" más adelante).

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

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

Lista resumida tabulada de reacciones adversas

A continuación, se detallan otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos e informadas en la experiencia posterior a la comercialización (* indica las reacciones de la experiencia post comercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: **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** ($< 1/10.000$) o **Frecuencia desconocida** (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de la Clasificación por Sistema y Órgano (MedDRA), las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Frecuentes: hemorragia; anemia hemorrágica *; trombocitopenia; trombocitosis

Rara: eosinofilia *

Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de estos casos, la trombosis se complicó con un infarto de órganos o isquemia de la extremidad (ver Sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL*****Trastornos del sistema inmunológico***

Frecuente: reacción alérgica

Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el shock *

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: dolor de cabeza *

Trastornos vasculares

Rara: hematoma espinal * (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones han provocado diversos grados de lesiones neurológicas, incluida la parálisis a largo plazo o permanente (ver Sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal)

Poco frecuente: lesión hepatocelular hepática *

Rara: lesión hepática colestásica *

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: urticaria, prurito, eritema

Poco frecuente: dermatitis bullosa

Rara: alopecia *

Raras: vasculitis cutánea *; necrosis cutánea * que suele aparecer en el lugar de la inyección (estos fenómenos suelen ir precedidos de púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas); nódulos en el lugar de la inyección * (nódulos inflamatorios, que no eran un recinto quístico de la enoxaparina). Se resuelven después de unos días y no deben causar la interrupción del tratamiento.

No conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rara: osteoporosis * después de un tratamiento a largo plazo (más de 3 meses)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, otras reacciones en el lugar de la inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, tumor, dolor o reacción inflamatorios)

Poco frecuentes: irritación local, necrosis de la piel en el lugar de la inyección

Investigaciones

Rara: hiperpotasemia * (ver secciones 4.4 y 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragias

Incluyeron hemorragias mayores, reportadas a lo sumo en 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos han sido fatales.

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si se acompañó de disminución de hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron mayores.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede producirse una hemorragia en presencia de factores de riesgo asociados, como lesiones orgánicas que pueden sangrar, procedimientos invasivos o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Clasificación por Sistema y Órgano	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes clínicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP	<u>Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo</u>	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda-Q	Tratamiento en pacientes con STEMI agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuente Hemorragia^a Rara Hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuente Hemorragia^a</i>	<i>Muy frecuente Hemorragia^a Poco frecuentes Hemorragia intracraneal; hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuentes^b: Hemorragia</i>	<i>Frecuente Hemorragia^a Rara Hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuente Hemorragia^a Poco frecuentes Hemorragia intracraneal; hemorragia retroperitoneal</i>

^a: como hematoma, equimosis que no sea en el lugar de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

^b: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 pacientes (ver sección 5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Trombocitopenia y trombocitosis

Clasificación por Sistema y Órgano	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes clínicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP	Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda-Q	Tratamiento en pacientes con STEMI agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Muy frecuente</i> Trombocitosis * <i>Frecuente</i> Trombocitopenia	<i>Poco frecuente</i> Trombocitopenia	<i>Muy frecuente</i> Trombocitosis * <i>Frecuente</i> Trombocitopenia	<i>Frecuencia no conocida:</i> <i>Trombocitopenia</i>	<i>Poco frecuente</i> Trombocitopenia	<i>Frecuentes</i> Trombocitosis *; trombocitopenia <i>Muy rara</i> Trombocitopenia Inmunoalérgica

*: Incremento de plaquetas > 400g/L.

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo del uso del fármaco. Se les solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes que se encuentra en el Apéndice V.

4.9 Sobredosificación

Signos y síntomas

La sobredosificación accidental con enoxaparina sódica después de la administración intravenosa, extracorpórea o SC puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de dosis grandes, es poco probable que se absorba la enoxaparina sódica.

Manejo

Los efectos anticoagulantes pueden ser neutralizados en gran medida por la inyección lenta de protamina i.v. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, si se administró enoxaparina sódica en las 8 horas previas. Se puede administrar una perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica si se administró enoxaparina sódica más de 8 horas antes de la administración de protamina, o si se ha determinado que se requiere una segunda dosis de protamina. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica, la administración de protamina puede no ser necesaria. Sin embargo, incluso con altas dosis de protamina, la actividad anti-Xa de la enoxaparina sódica

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

nunca se neutraliza por completo, alcanzando un máximo de alrededor del 60%. (consultar la información de prescripción para las sales de protamina).

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

grupo heparina

Código ATC

B01A B05

Efectos farmacodinámicos

La enoxaparina es una HBPM con un peso molecular medio de aproximadamente 4.500 daltons, en la que se han disociado las actividades antitrombótica y anticoagulante de la heparina estándar. La sustancia medicamentosa es la sal de sodio.

En el sistema purificado *in vitro*, la enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) y una baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg), con una relación de 3,6. Estas actividades anticoagulantes están mediadas a través de la antitrombina III (ATIII), lo que da como resultado actividades antitrombóticas en los seres humanos.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, se han identificado otras propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de la enoxaparina en sujetos y pacientes sanos, así como en modelos preclínicos.

Estos incluyen la inhibición dependiente de ATIII de otros factores de coagulación, como el factor VIIa, la inducción de la liberación del inhibidor de la ruta del factor tisular (IVFT) endógeno, así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) desde el endotelio vascular a la circulación sanguínea. Se sabe que estos factores contribuyen al efecto antitrombótico general de la enoxaparina sódica.

Cuando se usa como tratamiento profiláctico, la enoxaparina sódica no afecta significativamente el TTPa. Cuando se usa como tratamiento curativo, el TTPa puede prolongar entre 1,5 y 2,2 veces el tiempo de control a máxima actividad.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a la cirugía

Profilaxis prolongada del TEV tras cirugía ortopédica. En un estudio doble ciego de profilaxis extendida para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, 179 individuos sin enfermedad tromboembólica venosa tratados inicialmente –mientras estaban hospitalizados– con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC, fueron asignados al azar a un régimen posterior al alta de cualquier enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) (N = 90) una vez al día por vía SC o con placebo (N = 89) durante 3 semanas. La incidencia de TVP durante

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

la profilaxis prolongada fue significativamente menor para la enoxaparina sódica en comparación con el placebo; no se informó EP. No se produjo sangrado importante.

La información sobre eficacia se muestra en la siguiente tabla.

	Enoxaparina sódica 4,000 UI (40 mg) Una vez al día SC N (%)	Placebo Una vez al día SC N (%)
Todos los pacientes tratados como profilaxis extendida	90 (100)	89 (100)
TVE total	6 (6,6)	18 (20,2)
• TVP total (%)	6 (6,6) *	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6) #	7 (8,8)
* Valor p vs placebo = 0,008		
# Valor p vs placebo = 0,537		

En un segundo estudio doble ciego, 262 pacientes sin TEV y sometidos a cirugía de reemplazo de cadera fueron tratados inicialmente –mientras estaban hospitalizados– con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) SC y se asignaron al azar a un régimen posterior al alta de cualquier enoxaparina sódica SC 4.000 UI (40 mg) (N = 131) una vez al día o placebo (N = 131) durante 3 semanas. Al igual que en el primer estudio, la incidencia de TEV durante la profilaxis prolongada fue significativamente menor para la enoxaparina sódica, en comparación con el placebo, para el TEV total (enoxaparina sódica 21 [16%] vs placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) y la TVP proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] vs placebo 28 [21,4%]; p < 0,001). No se encontraron mayores diferencias en el sangrado entre el grupo de enoxaparina sódica y el grupo placebo.

Profilaxis prolongada del ~~VTE~~ TEV después de una cirugía de cáncer

Un ensayo doble ciego, multicéntrico, comparó un régimen de profilaxis con enoxaparina sódica de cuatro semanas y una semana en términos de seguridad y eficacia en 332 pacientes sometidos a cirugía electiva para cáncer abdominal o pélvico. Los pacientes recibieron enoxaparina sódica (4.000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 días y luego fueron asignados al azar para recibir ya sea enoxaparina sódica o placebo por otros 21 días. Se realizó una venografía bilateral entre los días 25 y 31, o antes si se presentaron síntomas de tromboembolismo venoso. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses. La profilaxis con enoxaparina sódica durante cuatro semanas después de la cirugía para el cáncer abdominal o pélvico redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada venográficamente, en comparación con la profilaxis con enoxaparina sódica durante una semana. Las tasas de tromboembolismo venoso al final de la fase doble ciego fueron 12,0% (N = 20) en el grupo de placebo y 4,8% (N = 8) en el grupo de enoxaparina sódica; p = 0,02. Esta diferencia persistió a los tres meses [13,8% vs 5,5% (N = 23 vs 9), p = 0,01]. No hubo diferencias en las tasas de hemorragia u otras complicaciones durante los períodos de doble ciego o de seguimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes clínicos con una enfermedad aguda que se espera induzca limitación de la movilidad

En un estudio doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC se comparó con placebo en la profilaxis de TVP en pacientes clínicos con movilidad severamente restringida durante la fase aguda de la enfermedad (definida como una distancia a pie de < 10 metros durante ≤ 3 días). Este estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (Clase III o IV de la NYHA); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada e infección aguda o reumática aguda si se asocia con al menos un factor de riesgo de TVP (edad ≥ 75 años, cáncer, TEV anterior, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal e insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica).

Un total de 1.102 pacientes se inscribieron en el estudio y 1.073 fueron tratados. El tratamiento continuó durante 6 a 14 días (duración media 7 días). Cuando se administra en una dosis de 4.000 UI (40 mg) una vez al día, la enoxaparina sódica reduce significativamente la incidencia de TEV, en comparación con el placebo. Los datos de eficacia se proporcionan en la tabla a continuación.

	Enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) una vez al día SC N (%)	Enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día SC N (%)	Placebo N (%)
Todos los pacientes clínicos tratados durante la enfermedad aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV total (%)	43 (15,0)	16 (5,5) *	43 (14,9)
• TVP total (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP y muerte, considerados de origen tromboembólico. * Valor de p vs placebo = 0,0002			

Aproximadamente 3 meses después de la inscripción, la incidencia de TEV se mantuvo significativamente más baja en el grupo de tratamiento con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg), en comparación con el grupo de placebo. La incidencia de hemorragia total y grave fue respectivamente de 8,6% y 1,1% en el grupo de placebo, 11,7% y 0,3% en el grupo de enoxaparina sódica 2,000 UI (20 mg) y 12,6% y 1,7% en el grupo de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar

En un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, 900 pacientes con TVP aguda de extremidad inferior, con o sin EP, fueron asignados al azar a un tratamiento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL

hospitalización de (1) enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC, (2) enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas SC, o (3) bolo de heparina i.v. (5.000 UI) seguido de una perfusión continua (administrada para lograr un TTPa de 55 a 85 segundos). Un total de 900 pacientes fue asignado al azar en el estudio y todos los pacientes fueron tratados. Todos los pacientes también recibieron warfarina sódica (dosis ajustada según el tiempo de protrombina para lograr un INR de 2,0 a 3,0), comenzando dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la terapia con enoxaparina sódica o heparina estándar, y continuando durante 90 días. Se administró tratamiento con enoxaparina sódica o heparina estándar durante un mínimo de 5 días y hasta que se logró el INR objetivo de warfarina sódica. Ambos regímenes de enoxaparina sódica fueron equivalentes a la terapia con heparina estándar para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente (TEV y/o EP). Los datos de eficacia se proporcionan en la tabla a continuación.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día SC N (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1,0 mg/kg) una vez al día SC N (%)	Heparina TTPa ajustado a la terapia i.v. N (%)
Todos los pacientes tratados por TEV con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV total (%)	13 (4,4) *	9 (2,9) *	12 (4,1)
• Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Evento tromboembólico venoso (TVP y/o EP) * Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento en el TEV total fueron: - enoxaparina sódica una vez al día vs heparina (-3,0 a 3,5) - enoxaparina sódica cada 12 horas vs heparina (-4,2 a 1,7)			

El sangramiento mayor fue del 1,7% en el grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, del 1,3% en el grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 2,1% en el grupo de heparina.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

La efectividad en el entorno de la vida real se evaluó en una cohorte de 4.451 pacientes con TEV sintomático y cáncer activo del registro multinacional RIETE de pacientes con TEV y otras enfermedades trombóticas. 3.526 pacientes recibieron enoxaparina SC hasta 6 meses y 925 pacientes recibieron tinzaparina o dalteparina SC. Entre los 3.526 pacientes que recibieron tratamiento con enoxaparina, 891 pacientes fueron tratados con 1,5 mg/kg una vez al día como tratamiento inicial y un tratamiento extendido hasta 6 meses (una vez al día solo), 1.854 pacientes recibieron el régimen inicial de 1,0 mg/kg dos veces al día y tratamiento extendido hasta 6 meses (dos veces al día solo), y 687 pacientes recibieron 1,0 mg/kg dos veces al día como tratamiento inicial seguido de 1,5 mg/kg una vez al día (dos veces al día - una vez al día) como tratamiento extendido hasta 6 meses. La duración media y mediana del tratamiento hasta el cambio de régimen fue de 17 días y 8 días, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia de TEV entre los dos grupos de tratamiento (ver tabla), con la enoxaparina cumpliendo el criterio preestablecido de no inferioridad de 1,5 (HR ajustado por covariables relevantes 0,817, IC del 95%: 0,499-1,336). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto a los riesgos relativos de sangrado mayor (mortal o no mortal) y muerte por cualquier causa (ver tabla).

Tabla. Resultados de eficacia y seguridad en el estudio RIETECAT

Resultado	Enoxaparina n=3526	Otras HBPM n=925	HR ajustadas enoxaparina / otras HBPM [intervalo de confianza del 95%]
Recurrencia TEV	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Sangrado mayor	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Sangrado no mayor	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Muerte por todas las causas	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

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

Resultados N (%) (95% IC)	Enoxaparina todos los regímenes						
	Enoxaparina todos los regímenes	Enoxaparina OD (una vez al día)	Enoxaparina BID (dos veces al día)	Enoxaparina BID a OD	Enoxaparina OD a BID	Enoxaparina Más de un intercambio	HBPMs autorizadas en la UE
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recurrencia de TEV	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Sangrado mayor (mortal y no mortal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Sangrado no mayor clínicamente significativo	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Muerte por todas las causas	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
EP mortal o muerte relacionada con hemorragia mortal	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%)	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

* Todos los datos con un IC del 95%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL***Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST*

En un amplio ensayo clínico multicéntrico, se reclutaron 3.171 pacientes en fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, los cuales fueron aleatorizados para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o heparina no fraccionada IV ajustada en base al TTPa. Los pacientes tuvieron que ser tratados en el hospital durante un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, cirugía de revascularización o alta hospitalaria. Se hizo un seguimiento de los pacientes de hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución del 19,8 al 16,6% (reducción del riesgo relativo del 16,2%) el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después de 30 días (de 23,3 a 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en hemorragias severas, aunque fue más frecuente la hemorragia en el punto de la inyección SC.

Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del ST

En un estudio multicéntrico grande, 3.171 pacientes reclutados en la fase aguda de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q fueron aleatorizados para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día), ya sea enoxaparina sódica SC 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas o heparina no fraccionada i.v. ajustada en base al TTPa. Los pacientes tenían que ser tratados en el hospital por un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta la estabilización clínica, los procedimientos de revascularización o el alta hospitalaria. Los pacientes tuvieron que ser seguidos hasta 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo de manera significativa la incidencia combinada de angina de pecho, infarto de miocardio y muerte, con una disminución de 19,8 a 16,6% (reducción del riesgo relativo de 16,2%) en el día 14. Esta reducción en la incidencia combinada se mantuvo después 30 días (del 23,3 al 19,8%; reducción del riesgo relativo del 15%).

No hubo diferencias significativas en las hemorragias mayores, aunque fue más frecuente una hemorragia en el sitio de la inyección SC.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico grande, 20.479 pacientes con STEMI elegibles para recibir terapia fibrinolítica fueron aleatorizados para recibir ya sea enoxaparina sódica en un bolo intravenoso único de 3.000 UI (30 mg) más una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC seguido de una inyección SC de 100 U/kg (1 mg/kg) cada 12 horas o heparina no fraccionada i.v. ajustada en base al TTPa durante 48 horas. Todos los pacientes también fueron tratados con ácido acetilsalicílico durante un mínimo de 30 días. La estrategia de dosificación de enoxaparina sódica se ajustó para pacientes con insuficiencia renal grave y para ancianos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

al menos 75 años. Las inyecciones SC de enoxaparina sódica se administraron hasta el alta hospitalaria o durante un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4.716 pacientes se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) que recibió apoyo antitrombótico con el fármaco del estudio ciego. Por lo tanto, para los pacientes que recibieron enoxaparina sódica, la ICP se realizó con la enoxaparina sódica (sin intercambio) utilizando el régimen establecido en estudios previos, es decir, sin dosis adicionales si la última administración SC se administró menos de 8 horas antes del inflado del globo; bolo i.v. de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) si la última administración SC se administró más de 8 horas antes del inflado del balón.

La enoxaparina sódica, en comparación con la heparina no fraccionada, redujo significativamente la incidencia del punto final primario –muerte por cualquier causa o reinfarto de miocardio en los primeros 30 días después de la asignación al azar [9,9% en el grupo de enoxaparina sódica, en comparación con 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada]– con una reducción del riesgo relativo del 17 % ($p < 0,001$).

Los beneficios del tratamiento con enoxaparina sódica, evidentes para una serie de resultados de eficacia, surgieron a las 48 horas, momento en que hubo una reducción del 35% en el riesgo relativo de reinfarto de miocardio, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada ($p < 0,001$).

El efecto beneficioso de la enoxaparina sódica en el punto final primario fue consistente en todos los subgrupos clave, incluidos la edad, el sexo, la localización del infarto, los antecedentes de diabetes, los antecedentes de infarto de miocardio previo, el tipo de fibrinolítico administrado y el tiempo hasta el tratamiento con el fármaco del estudio.

Hubo un beneficio terapéutico significativo para la enoxaparina sódica, en comparación con la heparina no fraccionada, en pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la asignación al azar (reducción del 23% en el riesgo relativo) o que fueron tratados clínicamente (reducción del 15% en el riesgo relativo, $p = 0,27$ para la interacción).

La tasa de mortalidad compuesta por 30 días, reinfarto de miocardio o hemorragia intracraneal (una medida de beneficio clínico neto) fue significativamente menor en el grupo de enoxaparina sódica ($p < 0,0001$; 10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), lo que representa una reducción del riesgo relativo del 17% a favor del tratamiento con enoxaparina sódica.

La incidencia de mayor sangramiento a los 30 días fue significativamente mayor en el grupo de enoxaparina sódica ($p < 0,0001$; 2,1%) en comparación con el grupo de heparina (1,4%). Hubo una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal en el grupo de enoxaparina sódica (0,5%) en comparación con el grupo de heparina (0,1%), mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar en ambos grupos (0,8% con enoxaparina sódica vs 0,7% con heparina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

El efecto beneficioso de la enoxaparina sódica en el punto final primario observado durante los primeros 30 días se mantuvo durante un período de seguimiento de 12 meses.

Deterioro hepático

Según los datos de la literatura, el uso de enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) en pacientes cirróticos (clase B-C de Child-Pugh) parece ser seguro y eficaz para prevenir la trombosis de la vena porta. Cabe señalar que los estudios de literatura pueden tener limitaciones. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, por tener un mayor potencial de hemorragia (ver Sección 4.4); no se han realizado estudios formales de detección de dosis en pacientes cirróticos (clase A, B ni C de Child Pugh).

Gemapaxane es un medicamento biosimilar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas***Características generales***

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica se han estudiado principalmente en términos del curso temporal de la actividad anti-Xa en plasma y también por la actividad anti-IIa, en los rangos de dosificación recomendados después de la administración SC única y repetida y después de la administración i.v. única. La determinación cuantitativa de las actividades farmacocinéticas anti-Xa y anti-IIa se realizó mediante métodos amidolíticos validados.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la enoxaparina sódica después de la inyección SC, basada en la actividad anti-Xa, es cercana al 100%.

Se pueden utilizar diferentes dosis y formulaciones y regímenes de dosificación.

El nivel medio máximo de actividad anti-Xa en plasma se observa de 3 a 5 horas después de la inyección SC y alcanza aproximadamente 0,2, 0,4, 1,0 y 1,3 UI/mL anti-Xa luego de una administración SC única de 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg y 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg y 1,5 mg/kg), respectivamente.

El volumen de inyección y la concentración de dosis en el rango de 100 a 200 mg/mL no afecta los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos.

La farmacocinética de la enoxaparina sódica parece ser lineal en los rangos de dosis recomendados. La variabilidad intra e inter paciente es baja. Después de la administración SC repetida, no se produce acumulación.

La actividad anti-IIa en plasma después de la administración SC es aproximadamente 10 veces menor que la actividad anti-Xa. El nivel de actividad anti-IIa máximo promedio se observa aproximadamente de 3 a 4 horas después de la inyección SC y alcanza 0,13 UI/mL y 0,19 UI/mL luego de la administración repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, respectivamente.

Un bolo i.v. de 3.000 UI (30 mg) seguido inmediatamente por una inyección SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas proporcionó un nivel inicial máximo de actividad anti-Xa de 1,16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

UI/mL (N = 16) y una exposición promedio correspondiente a 88% de los niveles en estado estable. El estado estable se alcanza en el segundo día de tratamiento.

Después de la administración SC repetida de 4.000 UI (40 mg) una vez al día y 150 UI/kg (1,5 mg/kg) de regímenes de una vez al día en voluntarios sanos, se alcanza el estado estable el día 2 con una relación de exposición promedio de aproximadamente 15% más alta que después una sola dosis. Después de la administración SC repetida del régimen de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día, se alcanza el estado estacionario entre el 3° y 4° día con una exposición media de niveles de actividad aproximadamente un 65% más alta que después de una dosis única, y una media máxima y mínima de anti-Xa. de aproximadamente 1,2 y 0,52 UI/mL, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y está cerca del volumen sanguíneo.

Biotransformación

La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización a especies de peso molecular más bajo con una potencia biológica muy reducida.

Eliminación

La enoxaparina sódica es un fármaco de bajo aclaramiento, con un valor plasmático anti-Xa medio de 0,74 L/hora después de una perfusión intravenosa de UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.

La eliminación parece monofásica con una vida media de aproximadamente 5 horas después de una dosis SC única, hasta aproximadamente 7 horas después de dosis repetidas.

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

Poblaciones especiales***Adultos mayores***

Según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional, el perfil cinético de la enoxaparina sódica no es diferente en sujetos ancianos, en comparación con sujetos más jóvenes, cuando la función renal es normal. Sin embargo, dado que se sabe que la función renal disminuye con la edad, los pacientes ancianos pueden mostrar una eliminación reducida de enoxaparina sódica (ver secciones 4.2 y 4.4).

Deterioro hepático

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis avanzada tratados con enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) una vez al día, la disminución en la actividad anti-Xa máxima se asoció con un aumento en la gravedad de la insuficiencia hepática (evaluada por categorías de Child-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Pugh). Esta disminución se atribuyó principalmente a una disminución en el nivel de ATIII secundaria a una síntesis reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Se ha observado una relación lineal entre el aclaramiento plasmático anti-Xa y el aclaramiento de creatinina en estado estable, lo que indica un aclaramiento disminuido de enoxaparina sódica en pacientes con función renal reducida. La exposición a anti-Xa representada por el AUC, en estado estable, se incrementa marginalmente en la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 mL/minuto) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/minuto) después de dosis SC repetidas de 4.000 UI (40 mg) una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto), el AUC en estado estacionario aumenta significativamente en promedio en un 65% después de la administración SC de 4.000 UI (40 mg) una vez al día (ver secciones 4.2 y 4.4).

Hemodiálisis

La farmacocinética de la enoxaparina sódica fue similar a la de la población control; sin embargo, después de una dosis única de 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg) por vía intravenosa, el AUC fue dos veces mayor que el control.

Peso

Después de una dosis SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día, el AUC medio de actividad anti-Xa es ligeramente mayor en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (BMI 30 a 48 kg/m²), en comparación con sujetos control no obesos, mientras que el nivel máximo de actividad anti-Xa en plasma no se incrementa. Hay un menor aclaramiento ajustado al peso en sujetos obesos con dosificación SC.

Cuando se administró una dosis no ajustada por peso, se encontró que, después de una dosis SC única de 4.000 UI (40 mg), la exposición anti-Xa es 52% mayor en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y 27% mayor en hombres de bajo peso (< 57 kg), en comparación con los sujetos control de peso normal (ver Sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

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

5.3 Información preclínica de seguridad

Además de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina sódica, no hubo evidencia de efectos adversos en los estudios de toxicidad de 13 semanas con dosis SC de 15 mg/kg/ día, tanto en ratas como en perros, y a 10 mg/kg/día en 26 semanas de dosis SC e i.v.

Estudios de toxicidad tanto en ratas como en monos

La enoxaparina sódica no ha mostrado actividad mutagénica basada en pruebas *in vitro*, incluida la prueba de Ames y la prueba de mutación directa de células de linfoma de ratón, como tampoco actividad clastogénica basada en una prueba de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* y una prueba *in vivo* de aberración cromosómica de médula ósea de rata.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Los estudios realizados en ratas preñadas y conejos con dosis SC de enoxaparina sódica hasta 30 mg/kg/día no revelaron evidencia de efectos teratogénicos o de fetotoxicidad. Se descubrió que la enoxaparina sódica no tiene efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo de ratas macho y hembra en dosis SC de hasta 20 mg/kg/ día.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**6.1 Lista de excipientes**

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades***Inyección SC***

No mezclar con otros productos.

Inyección intravenosa (bolo; solo indicado para STEMI agudo)

La enoxaparina sódica puede administrarse de forma segura con solución salina normal (0,9%) o ~~una solución acuosa de glucosa al 5%~~ **con dextrosa al 5% en agua** (ver Sección 4.2).

6.3 Período de validez

36 meses a no más de 25°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Este medicamento es para un solo uso. Desechar cualquier producto no utilizado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable en una **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Gemapaxane 4.000 UI (40 mg) / 0,4 mL de solución inyectable en jeringas prellenadas (envases 2, 6 y 10 jeringas prellenadas)

Gemapaxane 6.000 UI (60 mg) / 0,6 mL de solución inyectable en jeringas prellenadas (envases de 2, 6 y 10 jeringas prellenadas graduadas)

Gemapaxane 8.000 UI (80 mg) / 0,8 mL de solución inyectable en jeringas prellenadas (envases de 2, 6 y 10 jeringas prellenadas graduadas)

Gemapaxane 10.000 UI (100 mg) / 1 mL de solución inyectable en jeringas prellenadas (envases de 2, 6 y 10 jeringas prellenadas graduadas)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa prellenada está lista para su uso inmediato (ver Sección 4.2).

REF: MT2082654/23

REG. ISP N° B-2845/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Para inyección intravenosa, el producto se puede diluir en solución salina normal (0,9%) o **5% de dextrosa en agua.**

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. No debe utilizarse si hay algún cambio en el aspecto de la solución.

Las jeringas prellenadas de Gemapaxane son para uso en dosis únicas solamente; desechar cualquier medicamento no utilizado. Los medicamentos no utilizados o materiales de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

INSTRUCCIONES DE USO: JERINGA PRELLENADA

Cómo administrarse una inyección de Gemapaxane

Si puede darse Gemapaxane a usted mismo, su médico o enfermera le mostrarán cómo hacerlo. No intente inyectarse si no ha recibido capacitación sobre cómo hacerlo. Si no está seguro de qué hacer, hable con su médico o enfermera de inmediato.

Antes de inyectarse con Gemapaxane

- Compruebe la fecha de caducidad del medicamento. No usar si la fecha ha pasado.
- Compruebe que la jeringa no esté dañada y que el medicamento sea una solución clara. Si no, use otra jeringa.
- No use este medicamento si observa algún cambio en la apariencia de la solución.
- Asegúrese de saber cuánto va a inyectar.
- Revise su abdomen para ver si la última inyección causó enrojecimiento, cambio en el color de la piel, hinchazón, supuración o si aún es dolorosa. Si es así, hable con su médico o enfermera.
- Decida dónde se va a inyectar el medicamento. Cambie el lugar donde se inyecta cada vez, del lado derecho al lado izquierdo de su estómago. Gemapaxane debe inyectarse justo debajo de la piel del abdomen, pero no demasiado cerca del ombligo o de cualquier tejido cicatricial (al menos a 5 cm de estos)

La jeringa prellenada está diseñada para un solo uso y está disponible con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****Instrucciones para inyectarse con Gemapaxane**

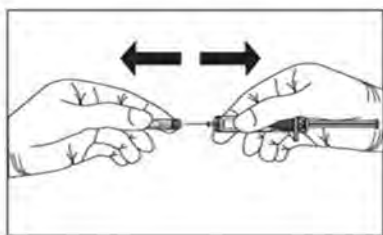
Debe estar acostado y debe administrar la inyección de Gemapaxane profundamente. La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral izquierda y derecha y la posterolateral izquierda y derecha. La longitud total de la aguja debe introducirse en un pliegue de la piel que se mantiene entre el pulgar y el índice; El pliegue de la piel debe mantenerse durante toda la inyección. Para minimizar los moretones, no frote el lugar de la inyección después de completarla.

Las jeringas prellenadas y las jeringas prellenadas graduadas de Gemapaxane son para un solo uso y están disponibles con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

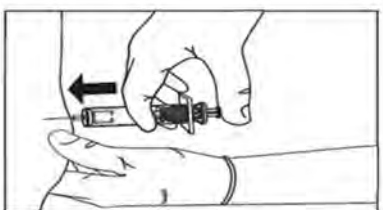
El eje de seguridad está provisto de un cierre para desbloquear y bloquear el sistema.

Retire la jeringa prellenada despegando la flecha como se indica en la superficie del blíster. No la retire tirando del émbolo, ya que esto puede dañar la jeringa.

- 1) Retire el protector de la aguja tirando directamente de la jeringa.



- 2) Pellizque suavemente el área limpia de su abdomen entre el índice y el pulgar para hacer un pliegue en la piel. Asegúrese de mantener el pliegue durante la inyección. Inserte toda la longitud de la aguja en el pliegue de la piel e inyecte el medicamento presionando el émbolo hasta la parte inferior de la jeringa.

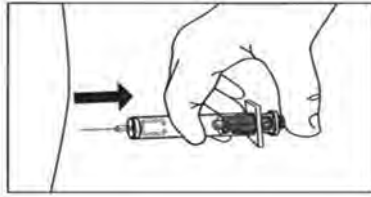


- 3) Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo su dedo en el vástago del émbolo. Para minimizar los moretones, no frote el lugar de la inyección después de completar la inyección.

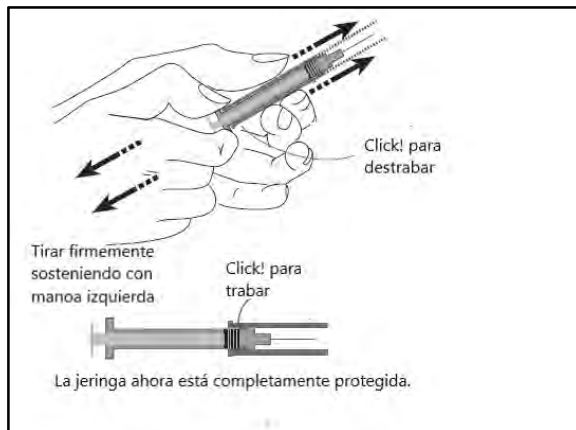
REF: MT2082654/23

REG. ISP N° B-2845/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL GEMAPAXANE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL



4) Sostenga firmemente el tubo de la jeringa con una mano. Con la otra mano, sostenga la base, "alas", de la jeringa, y tire de ella hasta que escuche un clic.



5) Deseche inmediatamente la jeringa en el recipiente apropiado.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chemi S.p.A
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
ITALIA