

Omatex®

Enoxaparina sódica

Solución inyectable

INDUSTRIA URUGUAYA
Venta bajo receta

Fórmula: Cada jeringa prellenada de 0,2 ml, contiene: Enoxaparina sódica 20 mg. Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,2 ml. Cada jeringa prellenada de 0,4 ml, contiene: Enoxaparina sódica 40 mg. Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,4 ml. Cada jeringa prellenada de 0,6 ml, contiene: Enoxaparina sódica 60 mg. Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,6 ml. Cada jeringa prellenada de 0,8 ml, contiene: Enoxaparina sódica 80 mg. Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,8 ml. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

Acción terapéutica:

Heparina de bajo peso molecular con acción antifibrinolítica.

Código ATC: B01AB05.

Indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica de origen venoso, especialmente en aquellas asociadas con cirugía general u ortopédica. Profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes en reposo debido a enfermedad aguda. Tratamiento de tromboembolismo venoso que se presentan como trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) o ambos. Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina. Tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), incluyendo a pacientes tratados clínicamente como aquellos que requieren intervención coronaria percutánea (ICP) asociado a drogas trombolíticas (fibrino específicos o no fibrino específicos).

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodilísis.

Propiedades farmacológicas:

Acción farmacológica:

La Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular con un peso molecular medio de aproximadamente 4500 dalton. El principio activo es la sal sódica. La distribución del peso molecular es la siguiente:

< 2000 dalton ≤ 20%

2000 a 8000 dalton ≥ 68%

> 8000 dalton ≤ 18%

La Enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del éster benzílico de la heparina derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por un grupo ácido 2-O-sulfato-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y una 2-N,6-O-disulfato-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Aproximadamente 20% (rango: entre un 15 y un 25%) de la estructura de la Enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena de polisacáridos. La Enoxaparina sódica se caracteriza por tener una razón de actividad antifibrinolítica sobre actividad anticoagulante mayor que la heparina no fraccionada. A los dosis recomendadas, no afecta significativamente la agregación plaquetaria, la fijación de los fibrinógenos sobre las plaquetas ni los parámetros globales de coagulación sanguínea, como el TTPa (tiempo de trombolastina parcial activada) y el tiempo de la protrombina. La Enoxaparina se une a la antitrombina III produciendo la inhibición de los factores de coagulación IIa y Xa. Se ha demostrado en voluntarios sanos que la Enoxaparina aumenta la concentración en sangre del inhibidor de la vía de Factor tisular.

Farmacocinética:

La Enoxaparina se absorbe rápidamente y en su totalidad tras la inyección subcutánea. La actividad anti Factor Xa máxima en plasma se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección, y las concentraciones máximas se ubican en el orden de las 0,16 UI/ml y las 0,38 UI/ml tras dosis de 20 ó 40 mg, respectivamente. La actividad anti Xa generada se desarrolla en los compartimentos vasculares y la eliminación se caracteriza por una vida media de entre 4 y 5 horas. Tras una dosis de 40 mg, puede haber actividad anti Xa en plasma durante 24 horas. Un bolo endovenoso de 30 mg seguido inmediatamente de una inyección subcutánea de 1 mg/kg cada 12 horas arrojó niveles máximos iniciales anti Factor Xa de 1,16 UI/ml (n=16) y una exposición promedio igual a un 88% de los niveles estacionarios. En estado estacionario, se ha observado una correlación lineal entre el clearance plasmático anti Xa y el clearance de creatinina. Lo que indica que los pacientes con insuficiencia renal presentan un clearance menor de Enoxaparina sódica. En los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), la reiterada aplicación de monodosis diarias subcutáneas de 40 mg aumenta significativamente el AUC (área bajo la curva) del estado estacionario (en promedio, un 65%). El metabolismo hepático por desulfuración y despolimerización también ayuda a la eliminación. La vida media de eliminación quizás se prolongue en los pacientes geriátricos, aunque no se necesita ajustar la dosis en estos casos. De acuerdo con los resultados de un estudio en el que se aplicaron reiteradas monodosis diarias subcutáneas de 1,5 mg/kg en voluntarios sanos, no sería necesario ajustar la dosis en sujetos obesos (IMC = 30 a 48 kg/m²) con respecto a los sujetos no obesos. De acuerdo con los análisis de la actividad anti Xa, la Enoxaparina no cruza la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo.

Bajo peso corporal: Considerando dosis no ajustadas al peso, tras una única dosis subcutánea de 40 mg, la exposición al componente 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 de control de peso normal (ver Advertencias y precauciones).

Interacciones farmacocinéticas: No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la Enoxaparina y los trombolíticos administrados concomitantemente.

Posología y modo de administración:

Adultos: Profilaxis del tromboembolismo venoso: En pacientes con riesgo bajo a moderado de tromboembolismo venoso, la dosis recomendada es 20 mg (2000 UI) una vez al día administrada mediante inyección subcutánea durante 7 a 10 días, o hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. En pacientes sometidos a cirugía, la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 2 horas antes de la cirugía. En pacientes con un riesgo alto, tal como cirugía ortopédica, la dosis debe ser de 40 mg diarios (4000 UI) administrada mediante inyección subcutánea y la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Los pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, sometidos a cirugía pélvica o abdominal por cáncer, y que de otra manera no tendrían riesgo mayor de hemorragia, la dosis diaria recomendada es 40 mg (4000 UI) administrada mediante inyección subcutánea por 4 semanas. La dosis inicial debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes clínicos: La dosis recomendada de Omatex® es 40 mg (4000 UI) una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento con Omatex® está indicado por un mínimo de 6 días y debe continuarse hasta que el paciente retorne la deambulación, por un periodo máximo de 14 días.

Tratamiento del tromboembolismo venoso: Omatex® debe administrarse mediante inyección subcutánea una vez al día, con una dosis de 1,5 mg/kg (150 UI/kg). El tratamiento con Omatex® está usualmente indicado durante por lo menos 5 días y hasta que se establezca el adecuado tratamiento anticoagulante.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio sin onda Q: La dosis recomendada de Omatex® es de 1 mg/kg cada 12 horas administrada mediante inyección subcutánea, concomitantemente con aspirina vía oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento de Omatex® en aquellos pacientes debe indicarse por un mínimo de 2 días y debe continuarse hasta la estabilización del cuadro. La duración usual del tratamiento es 2 a 8 días.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST): La dosis recomendada de Omatex® es un único bolo endovenoso de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea seguida de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (máximo de 100 mg sólo para las dos primeras dosis y, seguido de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver Posología y modo de administración - Ancianos. Cuando se administra concomitantemente con trombolíticos (fibrino específicos o no fibrino específicos), Omatex® debe administrarse entre los 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como se haya identificado que padecen IAMEST y deben continuar con este tratamiento (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté

contraindicado. La duración recomendada del tratamiento con Omatex® es de 8 días o hasta la extirpación, lo que ocurra primero. Para pacientes a los que se le realizó intervención coronaria percutánea (ICP): Si la última dosis de Omatex® subcutánea se administró menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se necesita dosis adicional. Si la última dosis subcutánea se administró más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo endovenoso de 0,3 mg/kg de Omatex®.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis: Una dosis equivalente a 1 mg/kg (100 UI/kg) introducida a la circulación arterial al comienzo de la sesión de diálisis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas de duración. Si se encuentran anillos de fibrina, como por ejemplo luego de una sesión más larga que lo normal, una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg (50 a 100 UI/kg) puede ser administrada. Para pacientes con alto riesgo de hemorragias la dosis debe ser reducida a 0,5 mg/kg (50 UI/kg) para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg (75 UI/kg) para un acceso vascular único.

Anclanos: Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes \geq 75 años de edad, no debe usarse una dosis inicial de bolo intravenoso. La dosis inicial debe ser de 0,75 mg/kg subcutánea cada 12 horas (máximo de 75 mg para las primeras dos dosis, seguidos de 0,75 mg/kg en las dosis restantes). Para otras indicaciones, no es necesario ajustar la dosis en esta población, a menos que la función renal esté deteriorada (ver Insuficiencia renal, Advertencias y precauciones).

Niños: No se recomienda la administración en esta población. La dosis no ha sido establecida.

Insuficiencia renal: (Ver Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal severa: Se requiere un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $<$ 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a Omatex® está significativamente aumentada en esta población.

Ajuste de dosis para rangos terapéuticos:

Dosis estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg subcutánea dos veces al día	1 mg/kg subcutánea una vez al día
1,5 mg/kg subcutánea una vez al día	1 mg/kg subcutánea una vez al día
Para el tratamiento de IAMEST en pacientes $<$ a 75 años de edad	
Único bolo endovenoso de 30 mg más 1 mg/kg subcutánea seguido por 1 mg/kg dos veces al día (Máximo 100 mg para cada una de las primeras dos dosis subcutáneas)	Único bolo endovenoso de 30 mg más 1 mg/kg subcutánea seguido por 1 mg/kg una vez al día (Máximo 100 mg solamente para la primera dosis subcutánea)
Para el tratamiento de IAMEST en pacientes ancianos \geq 75 años de edad	
0,75 mg/kg subcutánea dos veces al día sin bolo inicial (Máximo 75 mg para cada una de las primeras dos dosis subcutáneas)	1 mg/kg una vez al día sin bolo inicial (Máximo 100 mg solamente para la primera dosis subcutánea)

Ajuste de dosis para rangos profilácticos:

Dosis estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día
20 mg subcutáneo una vez al día	20 mg subcutáneo una vez al día

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

Insuficiencia renal leve-moderada: Aunque no se recomienda ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) o leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, debe tenerse precaución.

Peso corporal: No se recomienda ajuste en la dosis en obesidad o en casos de bajo peso corporal (ver Advertencias y precauciones y Propiedades Farmacocinéticas). Omatex® es administrado mediante inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda o para el tratamiento de la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; o a través de la línea arterial del circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis; y vía inyección intravenosa (bolo) a través de una vía endovenosa solo para la dosis inicial de IAMEST y antes de la ICP cuando ésta es necesaria. No debe administrarse por vía intramuscular.

Técnica de inyección subcutánea: La jeringa prellenada descartable se provee lista para usar. Omatex® debe administrarse mediante inyección subcutánea profunda, cuando el paciente se encuentre acostado. Se debe alternar la administración entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. Introducir la aguja en forma vertical, en toda su longitud en un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el índice. El pliegue cutáneo no debe soltarse hasta que la aplicación esté completa. No tocar el lugar de la inyección después de la administración.

Técnica de inyección intravenosa (bolo – únicamente para IAMEST): Para la inyección endovenosa, se pueden usar las jeringas prellenadas de 60 o 80 mg. Omatex® se administra por vía endovenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para eliminar cualquier otro medicamento de la salida y evitar que se mezclen con aquélla, se recomienda lavar el acceso endovenoso elegido con un chorro fuerte y suficiente de solución salina o solución de dextrosa, antes y después de administrar el bolo endovenoso de Omatex®. Omatex® se puede administrar sin riesgos con una solución salina normal (0,9%) con dextrosa en agua al 5%.

• **Bolo inicial de 30 mg:** Para aplicar el bolo inicial de 30 mg, tome una jeringa graduada prellenada de Omatex® (60, 80 ó 100 mg) y elimine el volumen sobrante hasta que queden en la jeringa sólo 30 mg (0,3 ml). Luego, la dosis de 30 mg puede aplicarse directamente sobre el punto de inyección de la vía endovenosa.

• **Bolo adicional en Intervención Coronaria Percutánea ICP, con última dosis subcutánea aplicada más de 8 horas antes de la inserción del balón:** En caso de intervención coronaria percutánea (ICP), cuando la última aplicación subcutánea fue más de 8 horas antes del inflado del balón, se debe aplicar un bolo endovenoso adicional de 0,3 mg/kg. Para garantizar que el pequeño volumen a inyectar sea el exacto, se recomienda diluir el fármaco a 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml con una jeringa prellenada de Omatex® de 60 mg, se recomienda usar una bolsa para infusiones de 50 ml (con solución salina normal al 0,9% o con dextrosa en agua al 5%), y proceder de la siguiente manera: Extraiga con jeringa 30 ml de la bolsa para infusiones y deséchelos. Inyecte los 60 mg de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica en los 20 ml que quedan en la bolsa. Mezcle con cuidado el contenido de la bolsa. Con una jeringa, extraiga el contenido necesario de la solución diluida y adminístrelo en la línea endovenosa (en el puerto o punto de inyección adecuado). Completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula con la siguiente fórmula: Volumen de la solución diluida (ml) = Peso corporal del paciente (kg) \times 0,1 o empleando la tabla de más abajo. Se recomienda preparar la dilución justo antes de emplearla y desechar lo que sobre después de su utilización.

Volumen a inyectar por vía endovenosa luego que la dilución esté completa

Peso [kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando se diluye a 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

Peso [kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando se diluye a una concentración final de 3 mg/ml [ml]
100	30	10
105	31,5	10,5
110	33	11
115	34,5	11,5
120	36	12
125	37,5	12,5
130	39	13
135	40,5	13,5
140	42	14
145	43,5	14,5
150	45	15

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con endocarditis bacteriana aguda, hemorragia profusa activa y situaciones de alto riesgo de hemorragia no controlable, tales como accidente cerebrovascular hemorrágico reciente y trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación in vitro positiva en presencia de enoxaparina, úlcera gástrica o duodenal activa, hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, la heparina o cualquiera de sus derivados, incluso otras heparinas de bajo peso molecular. En pacientes tratados con heparina para fines no profilácticos, está contraindicada la anestesia locorregional para cirugías electivas.

Advertencias y precauciones:

Las heparinas de bajo peso molecular no son intercambiables, pues todas presentan diferencias en los procesos de fabricación, peso molecular, actividad anti Xa, unidades y concentraciones. Esto se refleja en farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas diferentes (por ejemplo, actividad anti IIa e interacciones plaquetarias). Por lo tanto, hay que prestar atención y cumplir al pie de la letra las instrucciones de cada medicamento específico.

Se debe tener un cuidado extremo cuando se emplee Enoxaparina en pacientes con antecedentes de trombocitopenia heparínica, con o sin trombos.

Dado que la trombocitopenia inducida por heparina puede presentarse con las heparinas de bajo peso molecular, deben realizarse recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento con estos agentes y luego, con frecuencia, durante la terapia. La trombocitopenia, si se presenta, usualmente aparece entre los días 5 y 21 luego de iniciada la terapia. Por lo tanto, se recomienda realizar recuentos plaquetarios antes de iniciar la terapia con Enoxaparina sódica y, con frecuencia durante el tratamiento. En la práctica, si se confirma un descenso significativo de las plaquetas (entre 30 y 50% del valor inicial), se debe discontinuar de inmediato el tratamiento con Enoxaparina sódica y se debe buscar otra terapia.

Al igual que con cualquier otro anticoagulante, las inyecciones de Enoxaparina deben usarse con precaución cuando exista un riesgo potencial de hemorragias, tales como: alteraciones de la hemostasia, antecedentes de úlcera péptica, accidente cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial grave y no controlada, retinopatía diabética, y cirugía neurológica u oftalmológica reciente. Al igual que con otros anticoagulantes, se pueden producir hemorragias en cualquier punto (ver Reacciones adversas). Ante una hemorragia y en algunos casos frente a una anemia, se debe investigar su origen e implementar el tratamiento adecuado.

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona y producir hipotatosemia, particularmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, niveles elevados de potasio en plasma, y en pacientes que tomen diuréticos ahorradores de potasio. Al parecer, el riesgo de hipotatosemia se acrecienta con la duración del tratamiento, pero en general es reversible. En estos pacientes de riesgo, se recomienda medir el potasio en plasma antes de iniciar la terapia heparínica y luego medirlo regularmente, particularmente si el tratamiento se prolongará más de 7 días.

Anestesia epidural/espinal

Al igual que con otros anticoagulantes, con la coadministración de Enoxaparina sódica y anestésicos espinales/epidurales o punción medular se han consignado hematomas intramedulares que ocasionaron parálisis prolongadas o permanentes. Estos sucesos son poco frecuentes en los regímenes de Enoxaparina sódica 40 mg diarios o menores. El riesgo aumenta con dosis mayores de Enoxaparina sódica, con la implantación de catéteres permanentes postquirúrgicos o el uso concomitante de otros fármacos que alteren la hemostasia, como los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) (ver Interacciones medicamentosas). El riesgo también parece aumentar con punciones neuroaxiales traumáticas o reiteradas y en pacientes con antecedentes de cirugía de columna o deformaciones de columna.

Para reducir el potencial de hemorragia asociado con la coadministración de Enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural, se debe siempre tener presente el perfil farmacocinético del medicamento (ver Farmacocinética). Es ideal implantar y extraer el catéter cuando el efecto anticoagulante de la Enoxaparina es bajo, sin embargo, el momento exacto en el que se logra obtener el menor pero suficiente efecto anticoagulante en cada paciente es desconocido.

La implantación o remoción del catéter debe postergarse hasta minimamente 12 horas después de la administración de la dosis más baja (20 mg diarios, 30 mg una o dos veces al día o 40 mg diarios) de enoxaparina, y minimamente 24 horas luego de la administración de la dosis más alta (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5 mg/kg diarios) de Enoxaparina. Los niveles Anti-Xa son todavía detectables en este preciso momento, y estos retrasos no son una garantía de que se evitará un hematoma neuroaxial. Los pacientes que reciben la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de Enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un retraso mayor antes de la colocación o remoción del catéter. Asimismo, aunque no se pueda establecer una recomendación específica para el tiempo de una dosis de Enoxaparina posterior al retiro del catéter, considere retrasar esta siguiente dosis durante al menos cuatro horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo de trombos como el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y de los factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de Enoxaparina es más prolongada; considere duplicar el tiempo de remoción del catéter, por lo menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de Enoxaparina (30 mg 1 vez al día) y por lo menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día). Si el médico decide administrar un anticoagulante incluso en el contexto de una anestesia epidural/espinal o punción lumbar, se debe efectuar un monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteración neurológica, tal como dolor en la línea media de la espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal y/o vesicular. Los pacientes deben ser advertidos de informar de inmediato, al médico o la enfermera, si presentan cualquiera de estos signos o síntomas. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar en forma urgente el diagnóstico y tratamiento, que ha de incluir la descompresión de la médula espinal.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea: Para minimizar el riesgo de hemorragias posteriores a la instrumentación vascular en el tratamiento de angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del intervalo ST, se deben respetar estrictamente los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la homeostasis en la zona de punción tras una ICP. Si se usa un instrumento de cierre, se puede retirar la vaina de inmediato. Si se utiliza un método de compresión manual, se debe retirar la vaina 6 horas después de la última inyección IV/SC de Enoxaparina sódica. Si se va a continuar con el tratamiento, la próxima dosis programada no debería administrarse antes de 6 a 8 horas de extraída la vaina. Se aconseja buscar signos de hemorragia o hematomas en la región quirúrgica.

En algunos pacientes con embolia pulmonar (por ejemplo, aquellos con una inestabilidad hemodinámica grave), se pueden indicar tratamientos alternativos, como trombólisis o cirugía.

Prótesis valvulares: No se han llevado a cabo estudios adecuados que permitan evaluar la seguridad y efectividad de la enoxaparina sódica para prevenir la trombos valvular en pacientes con prótesis valvular. Las dosis profilácticas de Enoxaparina no alcanzan para prevenir la trombos valvular en pacientes con prótesis valvulares. La evaluación de estos casos se ve limitada por la presencia de elementos distractores como enfermedades subyacentes o la falta de datos clínicos suficientes. Se ha informado que la terapia fracasó en algunas mujeres embarazadas con prótesis valvulares y tratadas con las dosis totales de anticoagulación (ver Embarazo). No se puede recomendar el uso de Enoxaparina sódica en dicho contexto.

Bajo peso corporal: En mujeres y hombres de bajo peso (< 45 y < 57 kg respectivamente), se ha observado un aumento en la exposición a la Enoxaparina, dentro de los rangos posológicos profilácticos (no ajustados por peso), lo que puede provocar mayores riesgos de hemorragia. Por lo tanto, se recomienda llevar un control clínico especial de estos pacientes.

Pacientes obesos: Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de experimentar tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (BMI > 30 kg/m²) no ha sido establecida y no se definió un ajuste de dosis. Se debe monitorear de cerca a dichos pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Control: La evaluación del riesgo y el control clínico son las mejores medidas para predecir el potencial de hemorragias. Por lo general, no se requiere ningún control rutinario de la actividad anti Xa. Sin embargo, se lo puede considerar en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular que tienen un mayor riesgo de hemorragia (tales como: pacientes con insuficiencia renal, ancianos y de pesos extremos) o presentan hemorragias activas.

Interacciones medicamentosas:

Antes de la terapia con Enoxaparina, se recomienda discontinuar los siguientes agentes que afecten la hemostasia, a menos que sean imprescindibles: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico, AINEs, incluidos ketorolac, dextrano y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Si no se puede evitar la combinación, se recomienda emplear la Enoxaparina con un control clínico y de laboratorio rigurosos.

Interferencias con pruebas de laboratorio:

Valores de laboratorio: A las dosis profilácticas de tromboembolismo venoso, la Enoxaparina sódica no influye significativamente sobre el tiempo de sangrado ni los parámetros globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria ni la fijación de los fibrinógenos sobre las plaquetas. A dosis mayores, puede haber mayores TTPa (tiempo de trombolipolisis parcial activado) y TCA (tiempo de coagulación activado). Los aumentos del TTPa y el TCA no están en correlación lineal con los incrementos de la actividad antitrombótica de la Enoxaparina sódica; por lo tanto, no sirven ni son parámetros confiables para medir su actividad.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

No se llevaron a cabo estudios de largo plazo sobre animales que permitan evaluar el potencial carcinogénico de la Enoxaparina.

La Enoxaparina no resultó mutagénica en pruebas in vitro como el test de Ames, la prueba de mutación celular directa con linfoma de ratón y la prueba de aberración cromosómica con linfocitos humanos, ni en la prueba in vivo de aberración cromosómica con médula ósea de ratón.

Se descubrió que, a dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día, la Enoxaparina no produce ningún efecto sobre la fertilidad ni el desempeño reproductivo de ratas macho y hembra.

No hubo evidencias de que la enoxaparina tuviera otros efectos adversos, más allá de sus efectos anticoagulantes, ni en sendos estudios de toxicidad subcutánea de 13 semanas de duración en los que se administraron 15 mg/kg/día a ratas y perros, ni en sendos estudios de toxicidad subcutánea y endovenosa de 26 semanas en los que se administraron 10 mg/kg/día a ratas y monos.

Efectos teratogénicos:

Se han llevado a cabo estudios teratogénicos en ratas y conejas preñadas con dosis SC (subcutánea) de hasta 30 mg/kg/día de enoxaparina. No hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad debidas a la Enoxaparina.

Embarazo:

De los estudios animales no surge ninguna evidencia de fetotoxicidad ni teratogénesis. En ratas preñadas, la proporción de Enoxaparina marcada con ³⁵S que pasa al feto a través de la placenta materna es mínima. En seres humanos, no hay evidencias de que la Enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No existe información disponible sobre el primer y el tercer trimestre.

Como no existen estudios bien desarrollados y controlados sobre mujeres embarazadas, y teniendo en cuenta que no siempre puede predecirse la respuesta humana a partir de los estudios animales, no se debe administrar Enoxaparina durante el embarazo a menos que el médico haya establecido su absoluta necesidad.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares: No se recomienda enoxaparina para uso en mujeres embarazadas con prótesis valvulares (ver Advertencias y precauciones, Prótesis valvulares). No se ha estudiado de modo adecuado el uso de Enoxaparina como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas. En un ensayo clínico sobre mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas, tratadas con Enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula y culminaron en muerte materna y fetal. A partir de la comercialización, se comunicaron algunos casos aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis valvular que estaban recibiendo Enoxaparina como tromboprofilaxis. Es posible que las mujeres embarazadas con prótesis valvulares corran más riesgo de tromboembolismo.

Lactancia:

En ratas lactantes, es muy baja la concentración en leche de Enoxaparina o sus metabolitos marcados con ³⁵S. No se sabe si la Enoxaparina inalterada se excreta a través de la leche materna. Es improbable que la Enoxaparina presente alguna absorción oral. Sin embargo, como precaución se recomienda a las madres en período de lactancia que estén recibiendo Enoxaparina discontinuar la lactancia.

Uso en ancianos:

Hemorragia: En pacientes geriátricos, dentro de los rangos profilácticos, no se ha observado ningún aumento en la tendencia a las hemorragias. Es posible que los pacientes geriátricos (en especial los de 80 años o más) corran más riesgo de sufrir complicaciones derivadas de las hemorragias dentro de los rangos terapéuticos. En el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), se observó un mayor número de hemorragias en los pacientes de entre 65 y 75 años, lo que hace suponer que estos pacientes podrían presentar un riesgo mayor de sufrir hemorragias. Se recomienda llevar adelante un control clínico riguroso, ver Posología y modo de administración y Propiedades farmacocinéticas.

Uso en insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una mayor exposición a la Enoxaparina, lo que aumenta el riesgo de sufrir hemorragias. Como la exposición a la enoxaparina aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), se recomienda ajustar la dosis de esta población, tanto en los usos terapéuticos como profilácticos. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min) o leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), si se aconseja controlar a estos pacientes con atención (ver Posología y modo de administración). En el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), los datos se limitan a pacientes con niveles de creatinina superiores a los 220 y 175 micromol/l, en hombres y mujeres respectivamente.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas:

La enoxaparina no produce ningún efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos y reportadas durante la poscomercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas que no se han observado en los ensayos clínicos, pero que fueron reportadas durante la poscomercialización se clasificaron bajo la frecuencia "raras".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Estas incluyeron hemorragias mayores, siendo reportadas un máximo del 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento con Enoxaparina en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Se debe investigar el origen de la hemorragia y aplicar el tratamiento adecuado.

Clasificación de órganos y 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	Tratamiento en pacientes con IAMEST
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Hemorragia* Raras: Hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia*	Muy frecuentes: Hemorragia* Poco frecuentes: Hemorragia intracranéal, hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia* Raras: Hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia* Poco frecuentes: Hemorragia intracranéal, hemorragia retroperitoneal

* Por ejemplo: hematoma, equimosis en sitio diferente al punto de inyección, hematomas en las heridas, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹ En pacientes quirúrgicos las complicaciones hemorrágicas se consideraron serias: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo o (2) si fue acompañada de una disminución de hemoglobina ≥ 2 g/dl o si requirió una transfusión de 2 o más unidades de sangre. Hemorragias retroperitoneales e intracranéales siempre fueron consideradas hemorragias severas.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Clasificación de órganos y 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	Tratamiento en pacientes con IAMEST
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: trombocitosis Frecuentes: trombocitopenia	Poco frecuentes: trombocitopenia	Muy frecuentes: trombocitosis Frecuentes: trombocitopenia	Poco frecuentes: trombocitopenia	Frecuentes: trombocitosis, trombocitopenia Muy raras: trombocitopenia inmunológica

* Aumento de plaquetas > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Independientemente de las indicaciones, a continuación se describen estas reacciones, por clasificación de órganos y sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistema MedDRA	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: hipersensibilidad Raras: reacción anafilactoide / anafiláctica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes: aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: dermatitis bullosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección* Poco frecuentes: irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección
Investigaciones	Raras: hipopotasemia

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

** Niveles de transaminasas > 3 veces el límite superior de normalidad

Reacciones adversas durante la poscomercialización: Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la poscomercialización de Omatex®. Las reacciones adversas han sido obtenidas de informes espontáneos y por ende, la frecuencia es desconocida (frecuencia no puede ser definida con los datos disponibles):

- Trastornos del sistema inmunitario: - Reacciones anafilácticas/anafilactoídes incluyendo shock.
 - Trastornos del sistema nervioso: - Cefalea.
 - Trastornos vasculares: - Casos de hematoma espinal (o hematoma neuraxial) con el uso de Enoxaparina sódica así como también anestesia espinal/epidural o punción lumbar y catéteres de drenaje postoperatorios. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver Advertencias y precauciones).
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático: - Anemia hemorrágica - Casos de trombocitopenia inmunológica con trombosis, en algunos casos la trombosis se complicó por infarto de un órgano o isquemia de extremidades - Eosinofilia.
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (Generalmente precedido por púrpura o placas eritematosas infiltradas y dolorosas). Se debe discontinuar el tratamiento con Enoxaparina. - Nódulos en el punto de inyección (nódulos inflamatorios que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina). Se disuelven luego de un par de días y el tratamiento no se debe discontinuar por este motivo. - Alopecia.
 - Trastornos hepatobiliares: - Daño hepatocelular. - Daño colestásico.
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: - Osteoporosis luego de un tratamiento a largo plazo (mayor a 3 meses).
- Se han reportado raros casos de trombosis protésica en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, generalmente asociado con una dosificación inadecuada. Los productos de la heparina pueden causar hipoadosteronismo, que puede dar como resultado un aumento del potasio en plasma. En raros casos, puede ocurrir una hipopotasemia clínicamente significativa particularmente en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus (ver Advertencias y precauciones).

Sobredosificación

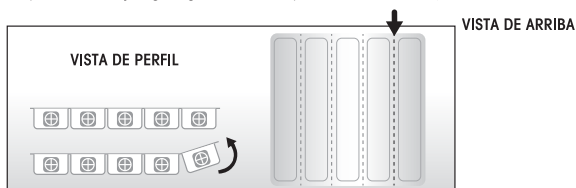
La Enoxaparina oral prácticamente no se absorbe, y ni siquiera la ingesta de dosis orales elevadas debería acarrear consecuencias de gravedad. Se puede tener un control de estas situaciones analizando la actividad anti Xa y anti IIa en plasma. Las sobredosis accidentales por vía parenteral pueden traer complicaciones hemorrágicas. Los efectos anticoagulantes se neutralizan en gran medida mediante la inyección endovenosa lenta de protamina; sin embargo, ni siquiera con dosis elevadas de protamina la actividad anti Xa de la Enoxaparina sódica se neutraliza por completo (a lo sumo, se neutraliza en un 60%). La dosis inicial de protamina depende de la dosis de enoxaparina suministrada, teniendo en cuenta que la dosis máxima recomendada de protamina es de 50 mg. Los datos sobre la dosificación de protamina para combatir sobredosis de Enoxaparina en seres humanos son extremadamente limitados. Los datos disponibles hacen suponer que en las 8 horas siguientes a la administración de Enoxaparina, 1 mg de protamina debería neutralizar los efectos de 1 mg de Enoxaparina. Si la dosis de enoxaparina superó los 50 mg, sería adecuada una dosis inicial de protamina de 50 mg, basado en la monodosis máxima recomendada de protamina. Las dosis de las inyecciones subsiguientes de protamina deben basarse más en la respuesta clínica que en los valores anti Xa o anti IIa. El médico también debe tener presente que la cantidad de Enoxaparina corporal descende a un 50% al cabo de 8 horas y a un 33% o menos al cabo de 12 horas. La dosis de protamina dependerá del tiempo transcurrido desde la administración de Enoxaparina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hosp. de Pediatría Dr. R. Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247. Hosp. Dr. A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Ctro. Nac. de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

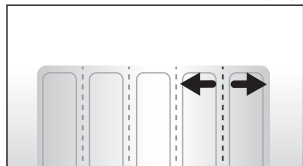
Estimado usuario,

A continuación encontrará un simple instructivo para el correcto funcionamiento de las jeringas prellenadas de Omatex®, Enoxaparina sódica.

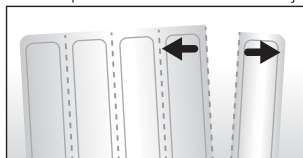
1. Para desprender una jeringa del envase, primero debe marcar más profundamente el troquel entre las jeringas. Esto se logra fácilmente doblando hacia arriba y hacia abajo el plástico que contiene la jeringa, siguiendo la línea punteada del estuche (marcado con una flecha en el esquema).



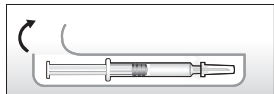
2. Luego de hacer esto, tire hacia afuera (no hacia arriba ni hacia abajo) y desprenderá fácilmente cada jeringa en su cuna de plástico (siga el sentido de las flechas en el esquema).



3. Siguiendo este procedimiento se desprenderá cada una conteniendo la jeringa de Omatex®.



4. Para retirar la jeringa de Omalex® de la cuna, primero, debe retirar el papel que cubre la cuna, como muestra el esquema.

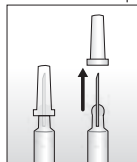


VISTA DE PERFIL

5. NO manipule la jeringa por el extremo de la aguja cubierta con el capuchón, sino por el extremo contrario (vástago). NO ejerza presión sobre la aguja o el capuchón al momento de sacar la jeringa de la cuna.



6. Previo a la inyección, exteme los cuidados al retirar el capuchón de la jeringa prellenada de Omalex®, tirando del capuchón cuidadosamente en línea recta fuera del cuerpo de la jeringa.



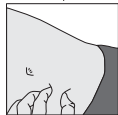
Descarte el protector rígido de la aguja.

Nota importante: no tocar la aguja o permitir que ésta toque cualquier superficie antes de la aplicación. Es normal ver una pequeña burbuja de aire en esta jeringa. **No intente remover la burbuja de aire antes de realizar la aplicación** – en caso de hacerlo usted puede perder medicación.

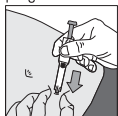
7. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda. Seleccione un punto en la zona del abdomen, al menos a 5 cm al costado del ombligo. Para cada inyección alterne los lados izquierdo y derecho del abdomen. Esto ayuda a reducir la molestia en el sitio de inyección. Si no es posible inyectar en la zona del abdomen, solicite instrucciones a su enfermera o médico.



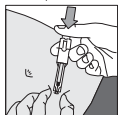
8. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección.



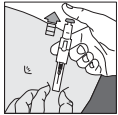
9. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte perpendicularmente (formando un ángulo de 90°) la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo.



10. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo.



11. Retire la aguja tirando firmemente en línea recta. Ahora puede soltar el pliegue de piel.



Para evitar hematomas no frote el sitio de aplicación luego de que se haya inyectado la dosis. No desechar la jeringa usada en los residuos hogareños. Desecharla como le haya indicado su médico o farmacéutico.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25 °C. No refrigerar ni congelar.

PRESENTACIÓN

Omalex® 20 / 40 / 60 / 80 mg se presenta en envases conteniendo 10 jeringas prellenadas.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.130.

Elaborado en: Boulevard Artigas 3896, Montevideo, República Oriental del Uruguay. Importado por: Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.

Fecha de última revisión: 26/07/2017
505659-00 1-prm-cl



DIVISIÓN
ELEA