

## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar Lovenox de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para Lovenox.

Lovenox (inyección de enoxaparina sódica), para uso subcutáneo e intravenoso  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 1993

### ADVERTENCIA: HEMATOMAS LUMBARES/EPIDURALES

Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

Pueden producirse hematomas epidurales o lumbares en pacientes que reciben anticoagulantes con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinoides, y que reciben anestesia neuraxial o que se someten a una punción lumbar. Estos hematomas pueden provocar parálisis a largo plazo o permanente. Se deben tener en cuenta estos riesgos cuando se programen procedimientos vertebrales para los pacientes. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales en estos pacientes se incluyen los siguientes:

- Uso de catéteres epidurales permanentes
- Uso concomitante de otros fármacos que afectan a la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores plaquetarios y otros anticoagulantes.
- Antecedentes de punciones epidurales o lumbares repetidas o traumáticas.
- Antecedentes de deformidad vertebral o de cirugía vertebral.
- Se desconoce el tiempo óptimo entre la administración de Lovenox y los procedimientos neuraxiales.

Se debe controlar a los pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa una alteración neurológica, es necesario un tratamiento urgente. (5.1, 7)

## INDICACIONES Y USO

Lovenox es una heparina de bajo peso molecular (HBPM) indicada para lo siguiente:

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal, artroplastia de cadera, artroplastia de rodilla o en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad grave (1.1)
- Tratamiento hospitalario de TVP aguda con o sin embolia pulmonar (1.2)
- Tratamiento hospitalario de TVP aguda sin embolia pulmonar (1.2)
- Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio (IM) sin onda Q (1.3)
- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) tratado médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) posterior (1.4)

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Consulte la información de prescripción completa para conocer la información sobre la dosis y la administración. (2)

## FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

Concentración de 100 mg/ml (3):

- Jeringas precargadas: 30 mg/0.3 ml, 40 mg/0.4 ml
- Jeringas precargadas graduadas: 60 mg/0.6 ml, 80 mg/0.8 ml, 100 mg/1 ml
- Vial de dosis múltiples: 300 mg/3 ml

Concentración de 150 mg/ml (3):

- Jeringas precargadas graduadas: 120 mg/0.8 ml, 150 mg/1 ml

## CONTRAINDICACIONES

- Hemorragia importante activa (4)
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (4)
- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica (4)
- Hipersensibilidad a productos a base de heparina o de cerdo (4)
- Hipersensibilidad al alcohol bencílico (solo para la formulación de dosis múltiples) (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Aumento del riesgo de hemorragia: Controlar para detectar signos de hemorragia. (5.1, 5.2, 5.3)
- Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis. (5.4)
- Trombocitopenia: Controlar rigurosamente la cifra de trombocitos. (5.5)
- Intercambiabilidad con otras heparinas: No intercambiar con heparina ni con otras HBPM. (5.6)
- Aumento del riesgo de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas: Las mujeres y sus fetos pueden tener un mayor riesgo. Controlar con mayor frecuencia y ajustar la dosis según sea necesario. (5.7)

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>1%) fueron hemorragia, anemia, trombocitopenia, elevación de la aminotransferasa sérica, diarrea, náuseas, equimosis, fiebre, edema, edema periférico, disnea, confusión y dolor en el lugar de la inyección. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con Sanofi-Aventis al 1-800-633-1610 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interrumpir los agentes que puedan aumentar el riesgo de hemorragia antes de iniciar la administración de Lovenox o realizar un riguroso control clínico y de laboratorio. (2.6, 7)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia renal aguda: Ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min (2.3, 8.7)
- Pacientes geriátricos: Controlarlos debido al mayor riesgo de hemorragia. (8.5)
- Pacientes con bajo peso: Vigilarlos para detectar signos de hemorragia. (8.8)

Consulte la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE en la Sección 17.

Revisado: 12/2018

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: HEMATOMAS LUMBARES/EPIDURALES

#### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda
- 1.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda
- 1.3 Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q
- 1.4 Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

#### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluación previa al tratamiento
- 2.2 Dosis para adultos
- 2.3 Reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal aguda
- 2.4 Dosis recomendada para pacientes geriátricos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- 2.5 Administración
- 2.6 Control de la seguridad

#### 3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento del riesgo de hemorragia
- 5.2 Aumento del riesgo de hemorragia después de procedimientos de revascularización coronaria percutánea
- 5.3 Aumento del riesgo de hemorragias en pacientes con afecciones médicas concomitantes
- 5.4 Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis
- 5.5 Trombocitopenia
- 5.6 Intercambiabilidad con otras heparinas
- 5.7 Aumento del riesgo de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas
- 5.8 Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante de alcohol bencílico

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Pacientes con bajo peso
- 8.9 Pacientes obesos

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales
- 13.3 Toxicología reproductiva y del desarrollo

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas
- 14.2 Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una artroplastia de cadera o rodilla
- 14.3 Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes clínicos con movilidad restringida grave durante la enfermedad aguda

- 14.4 Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar
- 14.5 Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q
- 14.6 Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

**16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**  
**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción.

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**

**ADVERTENCIA: HEMATOMAS LUMBARES/EPIDURALES**

Pueden producirse hematomas epidurales o lumbares en pacientes que reciben anticoagulantes con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinoides, y que reciben anestesia neuraxial o que se someten a una punción lumbar. Estos hematomas pueden provocar parálisis a largo plazo o permanente. Se deben tener en cuenta estos riesgos cuando se programen procedimientos vertebrales para los pacientes. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales en estos pacientes se incluyen los siguientes:

- Uso de catéteres epidurales permanentes
- Uso concomitante de otros fármacos que afectan a la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores plaquetarios y otros anticoagulantes.
- Antecedentes de punciones epidurales o lumbares repetidas o traumáticas.
- Antecedentes de deformidad vertebral o de cirugía vertebral.
- Se desconoce el tiempo óptimo entre la administración de Lovenox y los procedimientos neuraxiales.

Se debe controlar a los pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa una alteración neurológica, es necesario un tratamiento urgente.

Ponderar los beneficios y los riesgos antes de la intervención neuraxial en pacientes anticoagulados o que recibirán anticoagulantes para la tromboprolifaxis [ver Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7)].

**1 INDICACIONES Y USO**

**1.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda**

Lovenox® está indicado para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), que puede provocar embolia pulmonar (EP):

- En pacientes que se someten a cirugía abdominal, que corren riesgo de complicaciones tromboembólicas [ver Estudios clínicos (14.1)].
- En pacientes que se someten a artroplastia de cadera, durante y después de la hospitalización,
- En pacientes que se someten a artroplastia de rodilla, y
- En pacientes clínicos con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda.

**1.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda**

Lovenox está indicado para lo siguiente:

- El *tratamiento hospitalario* de la trombosis venosa profunda aguda con o sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica, y
- El *tratamiento ambulatorio* de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica.

**1.3 Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q**

Lovenox está indicado para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra simultáneamente con aspirina.

**1.4 Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST**

Se ha demostrado que Lovenox, cuando se administra simultáneamente con aspirina, reduce la tasa del criterio de valoración combinado de infarto de miocardio recurrente o de muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) que reciben terapia lítica y a los que se los trata médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP).

**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Evaluación previa al tratamiento**

Evaluar a todos los pacientes para detectar un trastorno hemorrágico antes de iniciar el tratamiento con Lovenox, a menos que se necesite urgentemente el tratamiento.

**2.2 Dosis para adultos**

Cirugía abdominal

La dosis recomendada de Lovenox es **40 mg** mediante inyección subcutánea una vez al día (con la dosis inicial administrada 2 horas antes de la cirugía) en pacientes que se someten a cirugía abdominal con riesgo de complicaciones tromboembólicas. La duración habitual de la administración es de 7 a 10 días [ver Estudios clínicos (14.1)].

Artroplastia de cadera o de rodilla

La dosis recomendada de Lovenox es **30 mg cada 12 horas**, administrado mediante inyección subcutánea en pacientes que se someten a artroplastia de cadera o de rodilla. Administrar la dosis inicial de 12 a 24 horas después de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia. La duración habitual de la administración es de 7 a 10 días [ver Estudios clínicos (14.2)].

Se puede tener en cuenta una dosis de Lovenox de **40 mg una vez al día** por vía subcutánea para la artroplastia de cadera durante un máximo de 3 semanas. Administrar la dosis inicial 12 (±3) horas antes de la cirugía.

Pacientes clínicos durante la enfermedad aguda

La dosis recomendada de Lovenox es **40 mg** una vez al día administrado mediante inyección subcutánea para pacientes clínicos con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda. La duración habitual de la administración es de 6 a 11 días [ver Estudios clínicos (14.3)].

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar

La dosis recomendada de Lovenox es **1 mg/kg cada 12 horas**, administrada por vía subcutánea en pacientes con trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, a los que se los puede tratar en el domicilio, en un entorno ambulatorio.

La dosis recomendada de Lovenox es **1 mg/kg cada 12 horas**, administrada por vía subcutánea o **1.5 mg/kg una vez al día**, administrada por vía subcutánea a la misma hora todos los días para el **tratamiento hospitalario (hospital)** de pacientes con trombosis venosa profunda aguda con embolia pulmonar o de pacientes con trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar (que no sean candidatos para el tratamiento ambulatorio). Tanto para el tratamiento en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados (hospital), iniciar tratamiento con warfarina sódica cuando corresponda (normalmente en un plazo de 72 horas desde la administración de Lovenox). Continuar Lovenox durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya alcanzado un efecto anticoagulante oral terapéutico (Índice internacional normalizado de 2 a 3). La duración habitual de la administración es de 7 días [ver Estudios clínicos (14.4)].

Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

La dosis recomendada de Lovenox es **1 mg/kg**, administrada por vía subcutánea, **cada 12 horas**, junto con el tratamiento con aspirina oral (de 100 a 325 mg una vez al día) en pacientes con angina inestable o con infarto de miocardio sin onda Q. Tratar con Lovenox durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días [ver Advertencias y precauciones (5.2) y Estudios clínicos (14.5)].

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

La dosis recomendada de Lovenox es mediante una **inyección intravenosa rápida única de 30 mg** más una dosis subcutánea de 1 mg/kg, seguida de 1 mg/kg administrado por vía subcutánea cada 12 horas (máximo de 100 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas de una dosis de 1 mg/kg para las dosis restantes) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Reducir la dosis en pacientes ≥75 años [ver Dosis y administración (2.4)]. A menos que esté contraindicado, administrar aspirina a todos los pacientes tan pronto como se les identifique que tienen IMEST y continuar la administración de la dosis de 75 a 325 mg una vez al día.

Cuando se administra junto con un trombolítico (fibrina específica o no específica de la fibrina), administrar Lovenox entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. La duración habitual del tratamiento con Lovenox es de 8 días o hasta el alta hospitalaria.

En el caso de los pacientes tratados con intervención coronaria percutánea (ICP), si la última administración subcutánea de Lovenox se realizó menos de 8 horas antes del inflado del globo, no será necesario administrar más dosis. Si la última administración subcutánea de Lovenox se realizó más de 8 horas antes del inflado del globo, administrar una inyección intravenosa rápida de 0.3 mg/kg de Lovenox [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

**2.3 Reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal aguda**

La profilaxis y los esquemas posológicos de los tratamientos recomendados para los pacientes con insuficiencia renal aguda (depuración de creatinina <30 ml/min) se describen en la Tabla 1 [ver Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].

**Tabla 1: Esquema posológico para pacientes con insuficiencia renal aguda (depuración de creatinina <30 ml/minuto)**

Indicación	Esquema posológico
Profilaxis en la cirugía abdominal	30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis en la artroplastia de cadera o de rodilla	30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis en pacientes clínicos durante una enfermedad aguda	30 mg administrados por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento hospitalario de la trombosis venosa profunda aguda con o sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica	1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra junto con warfarina sódica.	1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q, cuando se administra simultáneamente con aspirina	1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes <75 años, cuando se administra junto con aspirina	30 mg mediante inyección intravenosa rápida, única, más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea seguida de 1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes geriátricos ≥75 años, cuando se administra junto con aspirina	1 mg/kg administrado por vía subcutánea una vez al día (sin inyección intravenosa rápida inicial)

Aunque no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min y con depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min, se debe vigilar a estos pacientes con frecuencia para detectar signos y síntomas de hemorragia.

## 2.4 Dosis recomendada para pacientes geriátricos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes geriátricos  $\geq 75$  años, **no usar una inyección intravenosa rápida inicial**. Iniciar la administración de la dosis con **0.75 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (máximo de 75 mg en las dos primeras dosis solamente, seguidas de la administración de la dosis de 0.75 mg/kg para las dosis restantes)** [ver *Uso en poblaciones específicas (8.5) y Farmacología clínica (12.3)*].

No es necesario ajustar la dosis para otras indicaciones en pacientes geriátricos, a menos que la función renal esté alterada [ver *Dosis y administración (2.2)*].

## 2.5 Administración

No administrar Lovenox mediante inyección intramuscular.

Administrar Lovenox solo mediante inyección intravenosa o subcutánea.

Lovenox es una solución estéril transparente, de incolora a amarilla, y al igual que otros fármacos parenterales, debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas y cambio de color antes de la administración.

Utilizar una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se utilicen viales de dosis múltiples de Lovenox, para garantizar la obtención del volumen adecuado del fármaco.

Los pacientes pueden autoinyectarse solo por la vía de administración subcutánea después de que sus médicos determinen que es apropiado y con un seguimiento médico, según sea necesario. Proporcionar capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea antes de permitir la autoinyección (con o sin la ayuda de un dispositivo de inyección).

### Técnica de inyección subcutánea

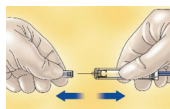
- Colocar al paciente en posición supina para la administración de Lovenox mediante inyección subcutánea profunda.
- No liberar la burbuja de aire de las jeringas precargadas antes de la inyección para evitar la pérdida del fármaco.
- Alternar los lugares de la inyección, entre la pared abdominal anterolateral izquierda y derecha, y la pared abdominal posterolateral derecha.
- Introducir toda la longitud de la aguja en un pliegue de piel, sostenido entre el pulgar y el índice; sostener el pliegue de piel durante toda la inyección. Para minimizar los hematomas, no frotar el lugar de la inyección después de finalizar la inyección.

Las jeringas precargadas de Lovenox y las jeringas precargadas graduadas son para un único uso y cuentan con un sistema que protege la aguja después de la inyección.

Retirar la jeringa precargada del blíster, despegando el envase en donde se encuentra la flecha, según se indica en el blíster. No retirarla tirando del émbolo ya que esto puede dañar la jeringa.

1. Retirar el protector de la aguja tirando directamente de la jeringa (consulte la Figura A). Si es necesario menos del volumen de la jeringa completa para administrar la dosis prescrita, expulse el contenido de la jeringa hasta que quede la dosis recetada en la jeringa.

Figura A



2. Inyectar usando la técnica estándar, empujando el émbolo hasta el fondo de la jeringa (ver Figura B).

Figura B



3. Retirar la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo (ver Figura C).

Figura C



4. Orientar la aguja hacia el lado opuesto a usted y a otros, y active el sistema de seguridad empujando firmemente el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se escuchará un "clik" para confirmar la activación de la protección (ver Figura D).

Figura D



5. Desechar inmediatamente la jeringa en el recipiente para objetos punzantes más cercano (ver Figura E).

Figura E



### NOTA:

- El sistema de seguridad solo puede activarse una vez que se haya vaciado la jeringa.
- La activación del sistema de seguridad debe realizarse solo después de retirar la aguja de la piel del paciente.
- No volver colocar el protector de la aguja después de la inyección.
- El sistema de seguridad no debe esterilizarse.

La activación del sistema de seguridad puede causar una pequeña salpicadura de líquido. Para una seguridad óptima, activar el sistema mientras se lo orienta hacia abajo lejos de usted y de otros.

### Técnica de inyección intravenosa (rápida)

Utilizar el vial de dosis múltiples para inyecciones intravenosas. Administrar Lovenox a través de una vía intravenosa. No mezclar ni administrar Lovenox con otros fármacos. Enjuagar el dispositivo de acceso intravenoso con un volumen suficiente de solución salina o solución glucosada antes y después de la administración de Lovenox mediante inyección intravenosa rápida, para evitar la mezcla de fármacos. Lovenox es compatible con solución salina normal (0.9%) o glucosada en agua al 5%.

### 2.6 Control de la seguridad

Durante el tratamiento, controlar los hemogramas completos, incluidas las plaquetas y la sangre oculta en heces.

Realizar una evaluación para detectar signos y síntomas de hemorragia.

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles de antifactor Xa pueden utilizarse para controlar los efectos anticoagulantes de Lovenox.

Si se producen parámetros de coagulación o hemorragia anómalos en el tratamiento con Lovenox, se pueden utilizar niveles de antifactor Xa para controlar los efectos anticoagulantes de Lovenox (ver *Farmacología clínica [12.3]*).

El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) no son adecuados para controlar los efectos anticoagulantes de Lovenox.

### 3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

Lovenox está disponible en dos concentraciones.

#### Concentración de 100 mg/ml

- Jeringas precargadas 30 mg/0.3 ml, 40 mg/0.4 ml
- Jeringas precargadas graduadas 60 mg/0.6 ml, 80 mg/0.8 ml, 100 mg/1 ml
- Viales de dosis múltiples 300 mg/3 ml

#### Concentración de 150 mg/ml

- Jeringas precargadas 120 mg/0.8 ml, 150 mg/1 ml
- Jeringas precargadas graduadas

### 4 CONTRAINDICACIONES

Lovenox está contraindicado en pacientes con las siguientes afecciones:

- Hemorragia importante activa
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIIH) en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver *Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Hipersensibilidad conocida a enoxaparina sódica (p. ej., prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides) (ver *Reacciones adversas [6.2]*)
- Hipersensibilidad conocida a productos a base de heparina o de cerdo
- Hipersensibilidad conocida al alcohol bencilico (solo para la formulación de dosis múltiples de Lovenox) (ver *Advertencias y precauciones [5.8]*)

### 5 DVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Aumento del riesgo de hemorragia

Se han notificado casos de hemorragia epidural o espinal, y de hematomas posteriores con el uso de Lovenox, y anestesia/analgesia epidural o intradural, o procedimientos de punción lumbar, lo que da lugar a parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes después de la cirugía, con el uso simultáneo de fármacos adicionales que afectan a la hemostasia, como los AINE, con una punción epidural o lumbar traumática o repetida, o en pacientes con antecedentes de cirugía vertebral o deformidad vertebral (ver el *recuadro de advertencia, Reacciones adversas [6.2] e Interacciones farmacológicas [7]*).

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociada al uso simultáneo de Lovenox, y anestesia/analgesia epidural o peridural, o punción lumbar, tener en cuenta el perfil farmacocinético de Lovenox (ver *Farmacología clínica [12.3]*). La colocación o extracción de un catéter epidural o una punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de Lovenox es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

La colocación o el retiro de un catéter debe retrasarse al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (30 mg una o dos veces al día o 40 mg una vez al día) de Lovenox y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5 mg/kg una vez al día) de Lovenox. Los niveles anti-Xa todavía son detectables en estos puntos temporales y estos retrasos no son una garantía de que se evitará el hematoma neuraxial. 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 Lovenox en el régimen de dos veces al día para permitir un retraso mayor antes de colocar o retirar el catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para el momento de la dosis de Lovenox posterior después de la retirada de la sonda, se debe considerar retrasar esta siguiente dosis durante al menos cuatro horas, en función de una evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. En los pacientes con depuración de creatinina  $< 30$  ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de Lovenox es más

prolongada. Pensar en la posibilidad de duplicar el tiempo hasta la extracción de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de Lovenox (30 mg una vez al día) y como mínimo 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día) (ver *Farmacología clínica* [12.3]).

En caso de que el médico decida administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia/analgesia epidural o peridural, o de una punción lumbar, se debe realizar un control frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, déficits sensitivos y motores (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal y/o de la vejiga. Indicar a los pacientes que deben notificar inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriores. Si se sospecha de signos o síntomas de hematoma espinal, iniciar el diagnóstico y el tratamiento urgentes, incluida la posibilidad de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no pueda prevenir o revertir secuelas neurológicas. Utilizar Lovenox con extrema precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como endocarditis bacteriana, trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerosa y angioplasia, accidente cerebrovascular hemorrágico o poco después de la cirugía cerebral, vertebral u oftalmológica, o en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores plaquetarios.

Se han notificado hemorragias importantes, incluidas la hemorragia retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido mortales.

La hemorragia puede producirse en cualquier lugar durante el tratamiento con Lovenox. Una baja inexplicable de los hematocritos o de la presión arterial debe llevar a una búsqueda de una zona de hemorragia.

## 5.2 Aumento del riesgo de hemorragia después de procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia tras la maniobra instrumental vascular durante el tratamiento en angina inestable, infarto agudo de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, cumplir con precisión los intervalos recomendados entre las dosis de Lovenox. Es importante lograr la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la vaina se puede retirar inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina debe extraerse 6 horas después de la última dosis de Lovenox por vía intravenosa/subcutánea. Si se va a continuar el tratamiento con Lovenox, la siguiente dosis programada debe administrarse, como mínimo, entre 6 y 8 horas después de la extracción de la vaina. Se debe controlar el lugar del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas (ver *Dosis y administración* [2.1]).

**5.3 Aumento del riesgo de hemorragias en pacientes con afecciones médicas concomitantes**  
Lovenox debe utilizarse con cuidado en pacientes con diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada o antecedentes de úlceras gastrointestinales recientes, retinopatía diabética, disfunción renal y hemorragia.

## 5.4 Riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis

Lovenox puede causar trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o trombocitopenia inducida por heparina con trombosis (trombocitopenia inducida por heparina y síndrome trombótico [*heparin-induced thrombocytopenia and thrombotic syndrome*, HITTS]). La HITTS puede provocar infarto de órganos, isquemia de las extremidades o la muerte. Controlar atentamente la trombocitopenia de cualquier grado.

El uso de Lovenox 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 *Contraindicaciones* [4]). Los anticuerpos circulantes pueden persistir durante varios años.

Solo utilizar Lovenox en pacientes con antecedentes de TIH si han transcurrido más de 100 días desde el episodio de TIH anterior y no hay anticuerpos circulantes. Debido a que la TIH puede seguir produciéndose en estas circunstancias, la decisión de utilizar Lovenox en dicho caso solo debe realizarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo y después de que se evalúe la posibilidad de tratamientos alternativos sin heparina.

## 5.5 Trombocitopenia

Puede producirse trombocitopenia con la administración de Lovenox.

Se produjo trombocitopenia moderada (cifra de trombocitos entre 100,000/mm<sup>3</sup> y 50,000/mm<sup>3</sup>) en una tasa del 1.3% en los pacientes a los que se les administró Lovenox, del 1.2% en los pacientes a los que se administró heparina y 0.7% en los pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos.

La cifra de trombocitos inferior a 50,000/mm<sup>3</sup> se produjo en una tasa del 0.1% en los pacientes a los que se les administró Lovenox, del 0.2% en los pacientes que recibieron heparina y del 0.4% en los pacientes que recibieron placebo en los mismos ensayos.

Se debe controlar atentamente la trombocitopenia de cualquier grado. Si la cifra de trombocitos cae por debajo de 100,000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la administración de Lovenox.

## 5.6 Intercambiabilidad con otras heparinas

Lovenox no puede utilizarse indistintamente (unidad por unidad) con heparina u otras heparinas de bajo peso molecular, ya que difieren en el proceso de fabricación, la distribución del peso molecular, las actividades, unidades y dosis anti-Xa y anti-IIa. Cada uno de estos fármacos tiene sus propias instrucciones de uso.

## 5.7 Aumento del riesgo de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas

El uso de Lovenox para la tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas puede dar lugar a trombosis valvular. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas a las que se les administró Lovenox (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolia, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que causaron bloqueo de la válvula, y causaron la muerte de la madre y del feto. Ningún paciente del grupo de heparina/warfarina (0 de 4 mujeres) falleció. También se han realizado informes posteriores a la comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas mientras recibían Lovenox para la tromboprofilaxis. Las mujeres con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolia durante el embarazo y, cuando están embarazadas, tienen una mayor tasa de pérdida fetal por mortinato, aborto espontáneo y parto prematuro. Por lo tanto, puede ser necesario un control frecuente de los niveles máximos y mínimos de los niveles de antifactor Xa y el ajuste de la dosis (ver *Uso en poblaciones específicas* [8.6]).

## 5.8 Riesgo de reacciones adversas graves en lactantes debido al conservante de alcohol bencílico

Los viales de dosis múltiples de Lovenox no están aprobados para su uso en neonatos o lactantes. Pueden producirse reacciones adversas graves y mortales, incluido el síndrome de jadeo, en neonatos y en lactantes con bajo peso al nacer tratados con fármacos preservados con alcohol bencílico,

incluidos los viales de dosis múltiples de Lovenox. El síndrome de jadeo se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica y jadeos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que se pueden producir reacciones adversas graves (los viales de dosis múltiples de Lovenox contienen 15 mg de alcohol bencílico por ml) (ver *Uso en poblaciones específicas* [8.4]).

Debido a que el alcohol bencílico puede atravesar la placenta, si se necesita anticoagulación con Lovenox durante el embarazo, usar las formulaciones sin conservantes cuando sea posible (ver *Uso en poblaciones específicas* [8.1]).

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves también se tratan en otras secciones de la etiqueta:

- Hematomas vertebrales/epidurales (ver *recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones* [5.1])
- Aumento del riesgo de hemorragia (ver *Advertencias y precauciones* [5.1])
- Trombocitopenia (ver *Advertencias y precauciones* [5.5]).

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y, posiblemente, no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, 15,918 pacientes estuvieron expuestos a Lovenox. Estos incluyeron 1,228 para profilaxis de trombosis venosa profunda después de la cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1,368 para profilaxis de trombosis venosa profunda después de la artroplastia de cadera o rodilla, 711 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda, 1,578 para profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, 10,176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y 857 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar. Las dosis de Lovenox en los ensayos clínicos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una cirugía abdominal o de una artroplastia de cadera o de rodilla, o en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda oscilaron entre 40 mg por vía subcutánea una vez al día y 30 mg por vía subcutánea dos veces al día. En los estudios clínicos para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio con onda Q, las dosis fueron 1 mg/kg cada 12 horas y en los estudios clínicos para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, las dosis de Lovenox fueron 30 mg administrados mediante intravenosa rápida, seguidos de 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea.

## Hemorragia

Se han notificado las siguientes tasas de eventos hemorrágicos importantes durante ensayos clínicos con Lovenox (ver las Tablas 2 a 7).

Tabla 2: Episodios hemorrágicos importantes después una cirugía abdominal y colorrectal\*

Indicaciones	Pauta posológica	
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea	Heparina 5000 U c8h por vía subcutánea
Cirugía abdominal	n=555 23 (4%)	n=560 16 (3%)
Cirugía colorrectal	n=673 28 (4%)	n=674 21 (3%)

\*Las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si estuvo acompañada de una disminución de la hemoglobina de >2 g/dl o de una transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales, intraoculares e intracraneales siempre se consideraron importantes.

Tabla 3: Episodios hemorrágicos importantes tras artroplastia de cadera o de rodilla\*

Indicaciones	Pauta posológica		
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea	Lovenox 30 mg c12h por vía subcutánea	Heparina 15,000 U/24 h por vía subcutánea
Artroplastia de cadera sin profilaxis ampliada†		n=786 31 (4%)	n=541 32 (6%)
Artroplastia de cadera con profilaxis ampliada			
Periodo perioperatorio‡	n=288 4 (2%)		
Periodo de profilaxis extendido§	n=221 0 (0%)		
Artroplastia de cadera sin profilaxis ampliada†		n=294 3 (1%)	n=225 3 (1%)

\*Las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si estuvo acompañada de una disminución de la hemoglobina de >2 g/dl o de una transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron importantes. En los ensayos de artroplastia de rodilla, las hemorragias intraoculares también se consideraron hemorragias importantes.

†Se comenzó con la administración de 30 mg de Lovenox cada 12 horas por vía subcutánea, entre 12 y 24 horas después de la cirugía y se continuó esta administración hasta 14 días después de la cirugía.

‡Se comenzó la administración de 40 mg de Lovenox por vía subcutánea una vez al día hasta 12 horas antes de la cirugía y se continuó la administración hasta 7 días después de la cirugía.

§Se administraron 40 mg de Lovenox por vía subcutánea una vez al día hasta 21 días después del alta hospitalaria.

NOTA: En los ensayos clínicos, en ningún momento se compararon los regímenes profilácticos de 40 mg una vez al día antes de la operación y de 30 mg cada 12 horas después de la artroplastia de

cadere. Se produjeron hematomas en el lugar de la inyección durante el periodo de profilaxis extendido después de la artroplastia de cadera en el 9% de los pacientes con Lovenox frente al 1.8% de los pacientes con placebo.

**Tabla 4: Episodios hemorrágicos importantes en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda\***

Indicación	Pauta posológica		
	Lovenox <sup>†</sup> 20 mg diarios por vía subcutánea	Lovenox <sup>†</sup> 40 mg diarios por vía subcutánea	Placebo <sup>†</sup>
Pacientes clínicos durante la enfermedad aguda	n=351 1 (<1%)	n=360 3 (<1%)	n=362 2 (<1%)

\*Las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, (2) si provocó una disminución de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl o una transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron importantes, aunque no se notificó ninguna durante el ensayo.

†Las tasas representan hemorragia importante con el fármaco del estudio hasta 24 horas después de la última dosis.

**Tabla 5: Episodios hemorrágicos importantes en trombosis venosa profunda con o sin tratamiento de embolia pulmonar\***

Indicación	Pauta posológica <sup>†</sup>		
	Lovenox 1.5 mg diarios por vía subcutánea	Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea	Heparina TTPa ajustada Tratamiento intravenoso
Tratamiento de TVP y de EP	n=298 5 (2%)	n=559 9 (2%)	n=554 9 (2%)

\*Las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si estuvo acompañada de una disminución de la hemoglobina de  $>2$  g/dl o de una transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales, intraoculares e intracraneales siempre se consideraron importantes.

†Todos los pacientes recibieron también warfarina sódica (ajustada a la dosis según el TP para lograr un índice internacional normalizado [IN] de 2.0 a 3.0) comenzando en un lapso de 72 horas desde el inicio del tratamiento con Lovenox o estándar con heparina, y continuando hasta 90 días.

**Tabla 6: Episodios hemorrágicos importantes en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q**

Indicación	Pauta posológica <sup>†</sup>	
	Lovenox* 1 mg/kg q12h por vía subcutánea	Heparina* Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa
Angina inestable e IM sin onda Q <sup>†‡</sup>	n=1578 17 (1%)	n=1529 18 (1%)

\*Las tasas representan hemorragia importante con el fármaco del estudio hasta 12 horas después de la dosis.

†El tratamiento con aspirina se administró simultáneamente (de 100 a 325 mg al día).

‡Las complicaciones hemorrágicas se consideraron importantes: (1) si la hemorragia provocó un evento clínico significativo, o (2) si estuvo acompañada de una disminución de la hemoglobina de  $>3$  g/dl o de una transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados. Las hemorragias retroperitoneales, intraoculares e intracraneales siempre se consideraron importantes.

**Tabla 7: Episodios hemorrágicos importantes en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

Indicación	Pauta posológica	
	Lovenox* Inyección intravenosa rápida inicial de 30 mg seguidos de 1 mg/kg c12h por vía subcutánea	Heparina* Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	n=10176 n (%)	n=10151 n (%)
Hemorragia importante (incluida la HIC) <sup>†</sup>	211 (2.1)	138 (1.4)
Hemorragias intracraneales (HIC)	84 (0.8)	66 (0.7)

\*Las tasas representan hemorragias importantes (incluida la HIC) hasta 30 días

†Las hemorragias se consideraron importantes si la hemorragia provocó un evento clínico significativo asociado a una disminución de la hemoglobina de  $>5$  g/dl. La HIC siempre se consideró importante.

#### Aumentos de las aminotransferasas séricas

Se han notificado aumentos asintomáticos en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST [SGOT]) y de alanina transaminasa (ALT [SGPT]) superiores a tres veces el límite superior de lo normal del intervalo de referencia del laboratorio en hasta el 6.1% y el 5.9% de los pacientes, respectivamente, durante el tratamiento con Lovenox.

Dado que las determinaciones de la aminotransferasa son importantes en el diagnóstico diferencial del infarto de miocardio, de hepatopatía y de embolias pulmonares, las elevaciones que podrían estar causadas por fármacos como Lovenox deben interpretarse con precaución.

#### Reacciones locales

Después de la inyección subcutánea de Lovenox se puede producir irritación local, dolor, hematoma, equimosis y eritema.

Reacciones adversas en pacientes que reciben Lovenox para la profilaxis o el tratamiento de la TVP de la EP

A continuación, se proporcionan otras reacciones adversas que se consideraron posiblemente o probablemente relacionadas con el tratamiento con Lovenox, heparina o placebo en ensayos clínicos con pacientes que se someten a artroplastia de cadera o de rodilla, cirugía abdominal o colorrectal, o tratamiento para la TVP, y que se produjeron en una tasa de al menos el 2% en el grupo de Lovenox (ver las Tablas 8 a 11).

**Tabla 8: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Lovenox que se someten a cirugía abdominal o colorrectal**

Reacción adversa	Pauta posológica			
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea %		Heparina 5000 U c8h por vía subcutánea n=1234 %	
	Grave	Total	Grave	Total
Hemorragia	<1	7	<1	6
Anemia	<1	3	<1	3
Equimosis	0	3	0	3

**Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Lovenox que se someten a artroplastia de cadera o de rodilla**

Reacción adversa	Pauta posológica										
	Lovenox 440 mg al día por vía subcutánea		Lovenox 30 mg q12h por vía subcutánea		Heparina 15,000 U/24h por vía subcutánea		Placebo q12h por vía subcutánea				
	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total	
Periodo perioperatorio n=288* %			Extended Prophylaxis Period n=131 <sup>†</sup> %		n=1080 %		n=766 %			n=115 %	
Fiebre	0	8	0	0	<1	5	<1	4	0	3	
Hemorragia	<1	13	0	5	<1	4	1	4	0	3	
Náuseas					<1	3	<1	2	0	2	
Anemia	0	16	0	<2	<1	2	2	5	<1	7	
Edema					<1	2	<1	2	0	2	
Edema periférico	0	6	0	0	<1	3	<1	4	0	3	

\*Los datos representan la administración de 40 mg de Lovenox por vía subcutánea una vez al día iniciada hasta 12 horas antes de la cirugía en 288 pacientes con artroplastia de cadera que recibieron Lovenox perioperatoriamente sin enmascaramiento en un ensayo clínico.

†Los datos representan la administración de 40 mg de Lovenox por vía subcutánea una vez al día administrados de forma enmascarada como profilaxis ampliada al final del periodo perioperatorio en 131 de los 288 pacientes originales con artroplastia de cadera durante un máximo de 21 días en un ensayo clínico.

**Tabla 10: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes clínicos tratados con Lovenox con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda**

Reacción adversa	Pauta posológica	
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea n=360 %	Placebo diariamente por vía subcutánea n=362 %
Disnea	3.3	5.2
Trombocitopenia	2.8	2.8
Confusión	2.2	1.1
Diarrea	2.2	1.7
Náuseas	2.5	1.7

**Tabla 11: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Lovenox que se sometieron a un tratamiento de trombolisis venosa profunda con o sin embolia pulmonar**

	Pauta posológica					
	Lovenox 1.5 mg diarios por vía subcutánea n=298 %		Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea n=559 %		Heparina Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n=544 %	
Reacción adversa	Grave	Total	Grave	Total	Grave	Total
Hemorragia en el lugar de la inyección	0	5	0	3	<1	<1
Dolor en el lugar de la inyección	0	2	0	2	0	0
Hematuria	0	2	0	<1	<1	2

**Eventos adversos en pacientes tratados con Lovenox con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q**

Los eventos clínicos no hemorrágicos informados como relacionados con el tratamiento con Lovenox se produjeron con una incidencia del  $\leq 1\%$ .

Los eventos hemorrágicos no importantes, principalmente equimosis en el lugar de la inyección y hematomas, se notificaron con más frecuencia en pacientes tratados con Lovenox por vía subcutánea que en pacientes tratados con heparina intravenosa.

Eventos adversos graves con Lovenox o heparina en un ensayo clínico en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q que se produjeron en una tasa de al menos el 0.5% en el grupo de Lovenox (ver la Tabla 12).

**Tabla 12: Eventos adversos graves que se produjeron con una incidencia  $\geq 2\%$  en pacientes tratados con Lovenox con angina inestable o con infarto de miocardio sin onda Q**

Evento adverso	Pauta posológica	
	Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea n=1578 n (%)	Heparina Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n=1529 n (%)
Fibrilación auricular	11 (0.70)	3 (0.20)
Insuficiencia cardíaca	15 (0.95)	11 (0.72)
Edema pulmonar	11 (0.70)	11 (0.72)
Neumonía	13 (0.82)	9 (0.59)

**Reacciones adversas en pacientes tratados con Lovenox con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

En un ensayo clínico en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la trombocitopenia se produjo en una tasa del 1.5%.

**6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de Lovenox posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han informado casos de formación de hematomas espinales con uso simultáneo de Lovenox y anestesia peridural/epidural o punción lumbar. A la mayoría de los pacientes se les colocó un catéter epidural permanente después de la cirugía para la administración de la analgesia o para recibir fármacos adicionales que afectaban a la hemostasia, como AINE. Muchos de los hematomas epidurales o espinales causaron lesión neurológica, incluida la parálisis a largo plazo o permanente.

Se han informado reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej., nódulos, inflamación, supuración), reacciones alérgicas sistémicas (p. ej. prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluido el choque), erupción vesiculosa, casos de vasculitis cutánea de hipersensibilidad, púrpura, necrosis cutánea (en el lugar de la inyección o lejos del lugar de la inyección), trombocitosis y trombocitopenia con trombolisis (ver *Advertencias y precauciones* [5.5]).

Se han informado casos de hipertonemia. La mayoría de estos informes se produjeron en pacientes que también tenían afecciones que tienden al desarrollo de hipertonemia (p. ej., disfunción renal, fármacos simultáneos ahorradores de potasio, administración de potasio, hematoma en tejidos corporales). También se han notificado casos muy raros de hiperlipidemia, con un caso de hiperlipidemia con hipertrigliceridemia marcada, informado en una mujer embarazada con diabetes. No se determinó la causa.

Se han informado casos de cefalea, anemia hemorrágica, eosinofilia, alopecia, lesión hepatocelular y hepática colestásica.

También se ha notificado osteoporosis después del tratamiento a largo plazo.

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Siempre que sea posible, los agentes que puedan potenciar el riesgo de hemorragia deben interrumpirse antes del inicio del tratamiento con Lovenox. Estos agentes incluyen fármacos como los siguientes: anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, incluido el ácido acetilsalicílico, salicilatos, AINE (incluido el ketorolaco trometamina), dipiridamol o sulfpirazona. Si la coadministración es esencial, realizar un control clínico y de laboratorio riguroso (ver *Advertencias y precauciones* [5.1]).

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

**Resumen del riesgo**

En los estudios con animales, se observó la transferencia placentaria de la enoxaparina. Los datos de seres humanos de un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se incluyeron 693 nacidos vivos, indican que la enoxaparina no aumenta el riesgo de anomalías importantes en el desarrollo (ver datos). En función de los datos en animales, no se prevé que Lovenox aumente el riesgo de anomalías importantes en el desarrollo (ver datos).

Los desenlaces adversos en el embarazo se producen independientemente de la salud de la madre o del uso de fármacos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimientos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

**Consideraciones clínicas**

El embarazo por sí solo confiere un aumento del riesgo de tromboembolia, que es incluso mayor para las mujeres con enfermedad tromboembólica y con determinadas afecciones de embarazos de alto riesgo. Si bien no se estudió adecuadamente, las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden presentar un riesgo aún mayor de trombolisis (ver *Advertencias y precauciones* [5.7] y *Uso en poblaciones específicas* [8.6]). Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica, incluidas aquellas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas y aquellas con trombofilias hereditarias o adquiridas, tienen un mayor riesgo de sufrir otras complicaciones maternas y pérdida fetal, independientemente del tipo de anticoagulante utilizado.

Todos los pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, corren riesgo de hemorragia. Las mujeres embarazadas que reciben Lovenox deben ser controladas rigurosamente para detectar signos de hemorragia o anticoagulación excesiva. Se debe pensar en la posibilidad de usar un anticoagulante de acción más corta específicamente a medida que se acerca el parto [ver el recuadro de advertencia]. La hemorragia puede producirse en cualquier lugar y puede provocar la muerte de la madre y/o del feto. Las mujeres embarazadas deben estar informadas del posible peligro para el feto y para la madre si Lovenox se administra durante el embarazo.

Se desconoce si el control de la actividad del antifactor Xa y el ajuste de la dosis (por peso o actividad del antifactor Xa) de Lovenox afectan a la seguridad y a la eficacia del fármaco durante el embarazo.

Se han producido casos de síndrome de jaeo en bebés prematuros cuando se han administrado grandes cantidades de alcohol bencílico (99-405 mg/kg/día). El vial de dosis múltiples de Lovenox contiene 15 mg de alcohol bencílico por 1 ml, como conservante (ver *Advertencias y precauciones* [5.8]).

**Datos**

**Datos en seres humanos**

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. En un estudio retrospectivo se revisaron los registros de 604 mujeres que utilizaron Lovenox durante el embarazo. Un total de 624 embarazos dieron como resultado 693 nacidos vivos. Se produjeron 72 eventos de hemorragia (11 graves) en 63 mujeres. Se produjeron 14 casos de hemorragia neonatal. Las anomalías congénitas importantes en los nacidos vivos se produjeron en tasas (2.5%) similares a las tasas habituales.

Se han realizado informes posteriores a la comercialización de muerte fetal cuando las mujeres embarazadas recibieron Lovenox. No se ha determinado la causa de estos casos. Los datos insuficientes, la enfermedad subyacente y la posibilidad de anticoagulación inadecuada complican la evaluación de estos casos.

Se realizó un estudio clínico en el que se usó Lovenox en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas (ver *Advertencias y precauciones* [5.7]).

**Datos en animales**

Se han realizado estudios teratológicos en ratas y en conejas preñadas con dosis por vía subcutánea de enoxaparina hasta 15 veces la dosis recomendada para humanos (en comparación con 2 mg/kg como la dosis diaria máxima recomendada). No hubo evidencias de efectos teratogénicos ni de fetotoxicidad a causa de enoxaparina. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

**8.2 Lactancia**

**Resumen del riesgo**

Se desconoce si Lovenox se excreta en la leche materna. En ratas lactantes, el paso de la enoxaparina o de sus metabolitos en la leche es muy limitado. No hay información disponible sobre el efecto de la enoxaparina o de sus metabolitos en el lactante, ni en la producción de leche. Se deben analizar los beneficios en el desarrollo y en la salud de amamantar junto con la necesidad clínica de Lovenox de la madre, y cualquier posible efecto adverso de Lovenox en el lactante o de la afección materna subyacente.

**8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Lovenox en pacientes pediátricos.

Lovenox no está aprobado para su uso en neonatos o lactantes.

Se produjeron reacciones adversas graves, incluidas reacciones mortales, y el síndrome de jaeo en neonatos prematuros y en lactantes con bajo peso al nacer en la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron fármacos que contienen alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron niveles altos de alcohol bencílico y de sus metabolitos en sangre y en orina (los niveles en sangre de alcohol bencílico fueron de 0.61 a 1.378 mmol/l). Las reacciones adversas adicionales incluyeron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, agrietamiento de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los lactantes prematuros con peso bajo al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con las que se pueden producir reacciones adversas graves.

Los viales de dosis múltiples de Lovenox contienen 15 mg/ml de alcohol bencílico (en la dosis de 1.5 mg/kg dos veces al día, la exposición al alcohol bencílico en pacientes es de 0.45 mg/kg al día) (ver *Advertencias y precauciones* [5.8]).

**8.5 Uso geriátrico**

Prevención de la trombolisis venosa profunda en la cirugía de cadera, de rodilla y de abdomen; tratamiento de trombolisis venosa profunda; prevención de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q

Más de 2800 pacientes, de 65 años y más, recibieron Lovenox en ensayos clínicos. La eficacia de Lovenox en la población geriátrica ( $\geq 65$  años) fue similar a la observada en los pacientes más jóvenes ( $< 65$  años). La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes cuando se emplearon dosis de Lovenox de 30 mg cada 12 horas o de 40 mg una vez al día. La incidencia de las complicaciones hemorrágicas fue mayor en pacientes

geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes cuando se administró Lovenox en dosis de 1.5 mg/kg una vez al día o de 1 mg/kg cada 12 horas. El riesgo de hemorragia asociada con Lovenox aumentó con la edad. Los eventos adversos graves aumentaron con la edad en los pacientes que recibieron Lovenox. Otra experiencia clínica (incluida la vigilancia posterior a la comercialización y los informes de publicaciones) no ha revelado diferencias adicionales en la seguridad de Lovenox entre los pacientes geriátricos y más jóvenes. Se recomienda prestar especial atención a los intervalos de administración y a los fármacos concomitantes (especialmente los fármacos antiagregantes plaquetarios). Lovenox debe utilizarse con cuidado en pacientes geriátricos que pueden presentar una eliminación retardada de la enoxaparina. Se debe tener en cuenta el seguimiento de los pacientes geriátricos con bajo peso corporal (<45 kg) y de aquellos predispuestos a la función renal reducida (ver *Advertencias y precauciones [2.6]* y *Farmacología clínica [12.3]*).

#### Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

En el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, no hubo evidencia de diferencia en la eficacia entre los pacientes  $\geq 75$  años ( $n=1241$ ) y los pacientes menores de 75 años ( $n=9015$ ). Los pacientes de  $\geq 75$  años no recibieron una inyección intravenosa rápida de 30 mg antes de la pauta posológica normal y se ajustó su dosis por vía subcutánea a 0.75 mg/kg cada 12 horas. (ver *Dosis y administración [2.4]*). La incidencia de las complicaciones hemorrágicas fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes más jóvenes (<65 años).

#### 8.6 Pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas

No se ha estudiado adecuadamente el uso de Lovenox para la tromboprolifaxis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas ni para el uso a largo plazo en esta población de pacientes. Se informaron casos aislados de trombosis valvular cardíaca protésica en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas que recibieron Lovenox para la tromboprolifaxis. Algunos de estos casos eran mujeres embarazadas en las que la trombosis provocó la muerte de la madre y del feto. Los datos insuficientes, la enfermedad subyacente y la posibilidad de anticoagulación inadecuada complican la evaluación de estos casos. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden presentar un mayor riesgo de tromboembolia (ver *Advertencias y precauciones [5.7]*).

#### 8.7 Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento en la exposición a la enoxaparina sódica. Se debe observar atentamente a todos estos pacientes para detectar signos y síntomas de hemorragia. Dado que la exposición a la enoxaparina sódica aumenta de forma significativa en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), se recomienda un ajuste de la dosis para los intervalos de dosis terapéuticos y profilácticos. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 30 a <50 ml/min y con depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min (ver *Posología y administración [2.3]* y *Farmacología clínica [12.3]*). En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con Lovenox se ha asociado al desarrollo de hiperpotasemia (ver *Reacciones adversas [6.2]*).

#### 8.8 Pacientes con bajo peso

Se ha observado un aumento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (ajustada sin peso) en mujeres con bajo peso (<45 kg) y en hombres con bajo peso (<57 kg). Observar a los pacientes con bajo peso con frecuencia para detectar signos y síntomas de hemorragia (ver *Farmacología clínica [12.3]*).

#### 8.9 Pacientes obesos

Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de tromboembolia. La seguridad y eficacia de las dosis profilácticas de Lovenox en pacientes obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) no se ha determinado por completo y no existe consenso para el ajuste de la dosis. Observar atentamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolia.

#### 10 SOBREDOSIS

La sobredosis accidental tras la administración de Lovenox puede provocar complicaciones hemorrágicas. Lovenox inyectado puede neutralizarse en gran medida por la inyección intravenosa lenta de sulfato de protamina (disolución al 1%). La dosis de sulfato de protamina debe ser igual a la dosis de Lovenox inyectado: Se debe administrar 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar 1 mg de Lovenox, si Lovenox se administró en las 8 horas anteriores. Se puede administrar una infusión de 0.5 mg de protamina cada 1 mg de Lovenox, si se administró Lovenox más de 8 horas antes de la administración de protamina o si se determinó que se necesita una segunda dosis de protamina. La segunda infusión de 0.5 mg de sulfato de protamina cada 1 mg de Lovenox puede administrarse si el TTPa medido de 2 a 4 horas después de la primera infusión sigue siendo prolongado.

Si han transcurrido al menos 12 horas desde la última inyección de Lovenox, puede que no sea necesaria la administración de protamina. Sin embargo, incluso con dosis más altas de protamina, el TTPa puede permanecer más prolongado que después de la administración de heparina. En todos los casos, la actividad del antifactor Xa nunca se neutralizará completamente (máximo, aproximadamente, 60%). Se debe prestar especial atención para evitar sobredosis con sulfato de protamina. La administración de sulfato de protamina puede provocar reacciones hipotensoras y anafilactoides graves. Dado que se han informado reacciones mortales, a menudo parecidas a la anafilaxia, con sulfato de protamina, solo se debe administrar cuando se encuentran fácilmente disponibles técnicas de reanimación y tratamiento anafiláctico. Para obtener más información, consultar las fichas técnicas de los productos para inyección de sulfato de protamina.

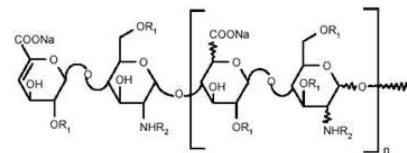
#### 11 DESCRIPCIÓN

Lovenox es una solución acuosa estéril que contiene enoxaparina sódica, una heparina de bajo peso molecular. El pH de la inyección es de 5.5 a 7.5.

La enoxaparina sódica se obtiene mediante la despolimerización alcalina del éster bencilico derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por un grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosúrico en el extremo no reductor y una 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Alrededor del 20% (entre el 15% y el 25%) de la estructura de enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena de polisacáridos. El principio activo es la sal sódica. El peso molecular medio es de aproximadamente 4500 dalton. La distribución del peso molecular es la siguiente:

<2000 daltons	≤20%
De 2000 a 8000 dalton	≥68%
>8000 daltons	≤18%

#### FÓRMULA ESTRUCTURAL



$$R_1 = \text{H or SO}_3\text{Na and } R_2 = \text{SO}_3\text{Na or COCH}_3$$

R	X* = 15 al 25%		n=0 al 20
	100-X	H	n=1 al 21

\*X = Porcentaje de cadena de polisacáridos que contiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor

**La concentración de Lovenox de 100 mg/ml** contiene 10 mg de enoxaparina sódica (actividad aproximada del antifactor Xa de 1000 UI [en relación con el primer estándar internacional de la OMS para la heparina de bajo peso molecular]) cada 0.1 ml de agua para inyección.

**La concentración de Lovenox de 150 mg/ml** contiene 15 mg de enoxaparina sódica (actividad aproximada del antifactor Xa de 1500 UI [en relación con el primer estándar internacional de la OMS para la heparina de bajo peso molecular]) cada 0.1 ml de agua para inyección.

Las jeringas precargadas de Lovenox y las jeringas precargadas graduadas no contienen conservantes y están diseñadas para su uso únicamente como inyección de dosis única. El vial de dosis múltiples contiene 15 mg de alcohol bencilico cada 1 ml como conservante (ver *Posología y administración [2]* y *Forma de presentación/almacenamiento y manipulación [16]*).

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

##### 12.1 Mecanismo de acción

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular que tiene propiedades antitrombóticas.

##### 12.2 Farmacodinámica

En humanos, la enoxaparina administrada en una dosis de 1.5 mg/kg por vía subcutánea se caracteriza por un mayor cociente de actividad del antifactor Xa sobre antifactor IIa (media±DE, 14.0±3.1) (sobre la base de las áreas bajo las curvas de actividad antifactor frente al tiempo) en comparación con los cocientes observados para la heparina (media±DE, 1.22±0.13). Se observaron aumentos de hasta 1.8 veces los valores del control en el tiempo de trombina (TT) y en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). La enoxaparina en una dosis de 1 mg/kg (concentración de 100 mg/ml) administrada por vía subcutánea cada 12 horas a pacientes en un amplio ensayo clínico dio lugar a valores de TTPa de 45 segundos o menos en la mayoría de los pacientes ( $n=1607$ ). Una inyección intravenosa rápida de 30 mg seguida de una administración subcutánea de 1 mg/kg dio lugar a valores de 50 segundos de TTPa después de la inyección. La media del valor de prolongación del TTPa el día 1 fue aproximadamente un 16% mayor que el día 4.

##### 12.3 Farmacocinética

###### Absorción

Los ensayos farmacocinéticos se llevaron a cabo utilizando la formulación de 100 mg/ml. Las actividades máximas del antifactor Xa y antitrombina (antifactor IIa) tienen lugar entre 3 y 5 horas después de la inyección subcutánea de enoxaparina. La media de la actividad máxima del factor Xa fue 0.16 UI/ml (1.58 mcg/ml) y 0.38 UI/ml (3.83 mcg/ml) después de las dosis subcutáneas de 20 mg y de 40 mg, respectivamente. La media ( $n=46$ ) de la actividad máxima del antifactor Xa fue 1.1 UI/ml en situación de equilibrio en pacientes con angina inestable que recibieron 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas durante 14 días. La media de la biodisponibilidad absoluta de enoxaparina, después de 1.5 mg/kg administrados por vía subcutánea, en función de la actividad del antifactor Xa, es de aproximadamente el 100% en sujetos sanos.

Una inyección intravenosa rápida de 30 mg seguida de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas proporcionó niveles máximos iniciales del antifactor Xa de 1.16 UI/ml ( $n=16$ ) y un promedio de la exposición correspondiente al 84% de los niveles en situación de equilibrio. El estado de equilibrio se alcanza el segundo día de tratamiento.

La farmacocinética de la enoxaparina parece ser lineal en relación con los intervalos de dosis recomendados (ver *Posología y administración [2]*). Después de la administración subcutánea repetida del régimen de 40 mg una vez al día y de 1.5 mg/kg una vez al día en voluntarios sanos, el estado de equilibrio se alcanza el día 2 con un promedio del cociente de exposición aproximadamente un 15% superior al que se obtiene después de una dosis única. Los niveles de actividad de la enoxaparina en estado estacionario se predicen bien mediante la farmacocinética de dosis única. Tras la administración subcutánea repetida del régimen de 1 mg/kg dos veces al día, se alcanza el estado de equilibrio desde el día 4 con un promedio de la exposición aproximadamente un 65% mayor que el que se obtiene después de una dosis única, y con concentraciones medias y niveles mínimos de aproximadamente 1.2 y 0.52 UI/ml, respectivamente. En función de la farmacocinética de la enoxaparina sódica, se prevé esta diferencia en estado de equilibrio y dentro del intervalo terapéutico.

Aunque no se estudió clínicamente, se prevé que la concentración de 150 mg/ml de enoxaparina sódica dé como resultado actividades anticoagulantes similares a las de las concentraciones de 100 mg/ml y de 200 mg/ml con la misma dosis de enoxaparina. Cuando se administró una inyección subcutánea diaria de enoxaparina sódica de 1.5 mg/kg a 25 sujetos sanos de sexo masculino y femenino con una concentración de 100 mg/ml o de 200 mg/ml, se obtuvieron los siguientes perfiles farmacocinéticos (ver la Tabla 13).

**Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos\* después de 5 días de dosis subcutáneas de 1.5 mg/kg de enoxaparina sódica una vez al día usando concentraciones de 100 mg/ml o de 200 mg/ml**

	Concentración	Anti-Xa	Anti-IIa	Prueba de la heparina	TTPa
A <sub>max</sub> (UI/ml o D seg.)	100 mg/ml	1.37 (±0.23)	0.23 (±0.05)	105 (±17)	19 (±5)
	200 mg/ml	1.45 (±0.22)	0.26 (±0.05)	111 (±17)	22 (±7)
	IC del 90%	102%–110%		102%–111%	

**Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos\* después de 5 días de dosis subcutáneas de 1.5 mg/kg de enoxaparina sódica una vez al día usando concentraciones de 100 mg/ml o de 200 mg/ml (continuación)**

	Concentración	Anti-Xa	Anti-IIa	Prueba de la heparina	TTPa
† $t_{max}$ † (h)	100 mg/ml	3 (2–6)	4 (2–5)	2.5 (2–4.5)	3 (2–4.5)
	200 mg/ml	3.5 (2–6)	4.5 (2.5–6)	3.3 (2–5)	3 (2–5)
AUC (ss) (h*IU/mL o h*Δ seg.)	100 mg/ml	14.26 (±2.93)	1.54 (±0.61)	1321 (±219)	
	200 mg/ml	15.43 (±2.96)	1.77 (±0.67)	1401 (±227)	
	IC del 90%	105%–112%		103%–109%	

\*Medias ± DE en el día 5 e intervalo de confianza (IC) del 90% del cociente

†Mediana (intervalo)

#### Distribución

El volumen de distribución de la actividad del antifactor Xa es de aproximadamente 4.3 l.

#### Eliminación

Después de la administración intravenosa, la depuración corporal total de la enoxaparina es de 26 ml/min. Después de la administración intravenosa de la enoxaparina marcada con el emisor de rayos gamma, <sup>99m</sup>Tc, el 40% de la radiactividad y el 8% al 20% de la actividad del antifactor Xa se recuperó en orina en 24 horas. La semivida de eliminación sobre la base de la actividad del antifactor Xa fue de 4.5 horas después de una dosis por vía subcutánea única aproximadamente 7 horas después de la administración repetida de la dosis. La actividad del antifactor Xa significativa persiste en el plasma durante unas 12 horas después de una dosis de 40 mg por vía subcutánea una vez al día.

Tras la administración por vía subcutánea, la depuración aparente (CL/F) de la enoxaparina es de aproximadamente 15 ml/min.

#### Metabolismo

La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado mediante la desulfatación y/o la despolimerización a especies de peso molecular inferiores con una potencia biológica muy reducida. La depuración renal de los fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada y la excreción renal total de fragmentos activos y no activos, el 40% de la dosis.

#### Poblaciones especiales

##### Sexo

La depuración aparente y  $A_{max}$  derivados de los valores de antifactor Xa tras una única administración por vía subcutánea (40 mg y 60 mg) fueron ligeramente superiores en los machos que en las hembras. No se ha identificado de forma concluyente la fuente de la diferencia entre sexos en estos parámetros. Sin embargo, el peso corporal puede ser un factor contribuyente.

##### Geriátrica

La depuración aparente y  $A_{max}$  derivados de los valores de antifactor Xa tras la administración por vía subcutánea única y múltiple en sujetos geriátricos se acercaron a los observados en sujetos jóvenes. Tras la administración subcutánea una vez al día de 40 mg de enoxaparina, la media del área bajo la curva (ABC) del día 10 de la actividad del antifactor Xa frente al tiempo fue aproximadamente un 15% mayor que la media del valor del ABC del día 1 (ver *Posología y administración* [2.4] y *Uso en poblaciones específicas* [8.5]).

##### Insuficiencia renal

Se observó una relación lineal entre depuración plasmática del antifactor Xa y la depuración de creatinina en situación de equilibrio, lo que indica una disminución de la depuración de la enoxaparina sódica en pacientes con función renal reducida. La exposición del antifactor Xa representada por el ABC, en situación de equilibrio, aumenta de forma marginal en pacientes con depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min y en pacientes con insuficiencia renal y depuración de creatinina de 30 a <50 ml/min tras dosis repetidas subcutáneas de 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), el ABC en situación de equilibrio aumenta de forma significativa en un 65% después de repetir las dosis subcutáneas de 40 mg una vez al día (ver *Posología y administración* (2.3) y *Uso en poblaciones específicas* [8.7]).

##### Hemodiálisis

En un estudio único, la tasa de eliminación pareció ser similar, pero el ABC fue dos veces más alto que el de la población de control, después de una dosis intravenosa única de 0.25 o 0.5 mg/kg.

##### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios con Lovenox en pacientes con insuficiencia hepática y se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática en la exposición a la enoxaparina.

##### Peso

Después de repetir la administración subcutánea de 1.5 mg/kg una vez al día, la media del ABC de la actividad del antifactor Xa es marginalmente superior en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (IMC 30–48 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con los sujetos del control no obesos, mientras que  $A_{max}$  no aumenta.

Cuando administró una dosis no ajustada por el peso, se halló, después de una dosis única subcutánea de 40 mg, que la exposición del antifactor Xa es un 52% más alta en mujeres con bajo peso (<45 kg) y un 27% más alta en hombres con bajo peso (<57 kg) en comparación con los pacientes del control de peso normal (ver *Uso en poblaciones específicas* [8.8]).

#### Interacción farmacocinética

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre Lovenox y los fármacos trombolíticos cuando se administraron de forma concomitante.

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la enoxaparina. La enoxaparina no fue mutagénica en pruebas *in vitro*, incluida la prueba Ames, la prueba de mutación en células de linfomas de ratón y la prueba de aberración cromosómica linfocitaria humana, y en pruebas *in vivo*, la prueba de aberración cromosómica en médula ósea de rata. Se observó que la enoxaparina no tiene ningún efecto sobre la fertilidad ni el rendimiento reproductivo de las ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día o de 141 mg/m<sup>2</sup>/día. La dosis máxima humana en ensayos clínicos fue de 2.0 mg/kg/día o de 78 mg/m<sup>2</sup>/día (para una media del peso corporal de 70 kg, una altura de 170 cm y una superficie corporal de 1.8 m<sup>2</sup>).

#### 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Una dosis subcutánea única de 46.4 mg/kg de enoxaparina fue mortal en ratas. Los síntomas de toxicidad aguda fueron ataxia, disminución de la movilidad, disnea, cianosis y coma.

#### 13.3 Toxicología reproductiva y del desarrollo

Se han realizado estudios teratológicos en ratas y en conejas preñadas en dosis subcutáneas de enoxaparina de hasta 30 mg/kg/día correspondientes a 211 mg/m<sup>2</sup>/día y a 410 mg/m<sup>2</sup>/día en ratas y en conejas, respectivamente. No hubo evidencias de efectos teratogénicos ni de fetotoxicidad a causa de enoxaparina.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas

Los pacientes con cirugía abdominal en riesgo incluyen a los mayores de 40 años, a los obesos, a aquellos que se someten a cirugía con anestesia general que dura más de 30 minutos o que tienen factores de riesgo adicionales como neoplasia maligna, o antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP).

En un estudio doble ciego y de grupos paralelos de pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica programada por cáncer gastrointestinal, urológico o ginecológico, se incluyó a un total de 1116 pacientes en el estudio y 1115 pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 32 y los 97 años (media de la edad de 67 años). Entre estos, el 52.7% eran hombres y el 47.3% eran mujeres. El 98% de los pacientes eran caucásicos, el 1.1% negros, el 0.4% asiáticos y el 0.4% otros. La administración de 40 mg de Lovenox por vía subcutánea, una vez al día, empezando 2 horas antes de la cirugía y continuando durante un máximo de 12 días después de la operación quirúrgica, fue similar a 5000 U de heparina cada 8 horas por vía subcutánea en la reducción del riesgo de TVP. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 14).

**Tabla 14: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía abdominal**

Indicación	Pauta posológica	
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea n (%)	Heparina 5000 U c8h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con cirugía abdominal	555 (100)	560 (100)
Fracasos del tratamiento		
Total de ETV* (%)	56 (10.1) (IC del 95%†: de 8 a 13)	63 (11.3) (IC del 95%: de 9 a 14)
Solo TVP (%)	54 (9.7) (IC del 95%: de 7 a 12)	61 (10.9) (IC del 95%: de 8 a 13)

\*ETV = eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP y muerte que se consideró que tuvieron origen en la tromboembolia

†IC = intervalo de confianza

En un segundo estudio doble ciego y de grupos paralelos, se comparó Lovenox 40 mg por vía subcutánea una vez al día con 5000 U de heparina cada 8 horas por vía subcutánea en pacientes que se someten a cirugía colorrectal (un tercio con cáncer). Se aleatorizó a un total de 1347 pacientes en el estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 18 y los 92 años (media de la edad de 50.1 años). Entre estos, el 54.2% eran hombres y el 45.8% eran mujeres. El tratamiento se inició aproximadamente 2 horas antes de la cirugía y continuó durante aproximadamente 7 a 10 días después de esta. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 15).

**Tabla 15: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la cirugía colorrectal**

Indicación	Pauta posológica	
	Lovenox 40 mg al día por vía subcutánea n (%)	Heparina 5000 U c8h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con cirugía colorrectal	673 (100)	674 (100)
Fracasos del tratamiento		
Total de ETV* (%)	48 (7.1) (IC del 95%†: de 5 a 9)	45 (6.7) (IC del 95%: de 5 a 9)
Solo TVP (%)	47 (7.0) (IC del 95%: de 5 a 9)	44 (6.5) (IC del 95%: de 5 a 8)

\*ETV = eventos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP y muerte que se consideró que tuvieron origen en la tromboembolia

†IC = intervalo de confianza

#### 14.2 Profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una artroplastia de cadera o rodilla

Lovenox ha demostrado reducir el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) posoperatoria después de la artroplastia de cadera o de rodilla. En un estudio doble ciego, se compararon 30 mg de Lovenox cada 12 horas por vía subcutánea con placebo, en pacientes con artroplastia de cadera. Se aleatorizó a un total de 100 pacientes en el estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 41 y los 84 años (media de la edad de 67.1 años). Entre estos, el 45% eran hombres y el 55% eran mujeres. Después de establecer la hemostasia, el tratamiento se inició de 12 a 24 horas después de la cirugía y continuó durante 10 a 14 días después de la cirugía. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 16).



**Tabla 16: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la artroplastia de cadera**

Indicación	Pauta posológica	
	Lovenox 30 mg c12h por vía subcutánea n (%)	Heparina c12h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con artroplastia de cadera	50 (100)	50 (100)
Fracasos del tratamiento		
TVP total (%)	5 (10)*	23 (46)
TVP proximal (%)	1 (2)†	11 (22)

\*Valor de p frente a placebo = 0.0002

†Valor de p frente a placebo = 0.0134

En un estudio multicéntrico y doble ciego se compararon tres pautas posológicas de Lovenox en pacientes con artroplastia de cadera. Se aleatorizó a un total de 572 pacientes en el estudio y se trató a 568 pacientes. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 31 y los 88 años (media de la edad de 64.7 años). Entre estos, el 63% eran hombres y el 37% eran mujeres. El 93% de los pacientes eran caucásicos, el 6% negros, <1% asiáticos y el 1% otros. El tratamiento se inició en los dos días posteriores a la cirugía y continuó durante 7 a 11 días después de la cirugía. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 17).

**Tabla 17: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la artroplastia de cadera**

Indicación	Pauta posológica		
	10 mg diarios vía subcutánea n (%)	30 mg q12h vía subcutánea n (%)	40 mg diarios por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con artroplastia de cadera	161 (100)	208 (100)	199 (100)
Fracasos del tratamiento			
TVP total (%)	40 (25)	22 (11)*	27 (14)
TVP proximal (%)	17 (11)	8 (4)†	9 (5)

\*Valor de p frente a 10 mg de Lovenox una vez al día = 0.0008

†Valor de p frente a 10 mg de Lovenox una vez al día = 0.0168

No hubo ninguna diferencia significativa entre los regímenes de 30 mg cada 12 horas y de 40 mg una vez al día. En un estudio doble ciego, se compararon 30 mg de Lovenox cada 12 horas por vía subcutánea con placebo, en pacientes que se sometieron a artroplastia de rodilla. Se aleatorizó a un total de 132 pacientes en el estudio y 131 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales 99 se sometieron a artroplastia total de rodilla y 32 se sometieron a artroplastia de rodilla o a osteotomía tibial unicompartmental. Los 99 pacientes con artroplastia total de rodilla tenían una edad comprendida entre los 42 y los 85 años (media de la edad de 70.2 años), y el 36.4% eran hombres y el 63.6% eran mujeres. Después de establecer la hemostasia, el tratamiento se inició de 12 a 24 horas después de la cirugía y continuó por hasta 15 días después de la cirugía. La incidencia de TVP proximal y total después de la cirugía fue significativamente menor para Lovenox en comparación con placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 18).

**Tabla 18: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de la artroplastia total de rodilla**

Indicación	Pauta posológica	
	Lovenox 30 mg c12h por vía subcutánea n (%)	Placebo c12h por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con artroplastia total de rodilla	47 (100)	52 (100)
Fracasos del tratamiento		
TVP total (%)	5 (11)* (IC del 95% <sup>†</sup> : de 1 a 21)	32 (62) (IC del 95%: de 47 a 76)
TVP proximal (%)	0 (0)‡ (LC del 95% superior <sup>§</sup> : 5)	7 (13) (IC del 95%: de 3 a 24)

\*Valor de p frente a placebo = 0.0001

†IC = intervalo de confianza

‡Valor de p frente a placebo = 0.013

§LC = límite de confianza

Además, en un estudio clínico aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, se comparó Lovenox 30 mg cada 12 horas por vía subcutánea en pacientes tratados con artroplastia de rodilla programada con heparina 5000 U cada 8 horas por vía subcutánea. Se aleatorizó a un total de 453 pacientes en el estudio y todos recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 38 y los 90 años (media de la edad de 68.5 años). Entre estos, el 43.7% eran hombres y el 56.3% eran mujeres. Los pacientes eran el 92.5% de raza blanca, el 5.3% de raza negra y el 0.6% de otra raza. El tratamiento se inició después de la cirugía y continuó hasta 14 días. La incidencia de trombosis venosa profunda fue inferior para Lovenox en comparación con la heparina.

Profilaxis ampliada de trombosis venosa profunda tras artroplastia de cadera: En un estudio de profilaxis extendida para pacientes tratados con artroplastia de cadera, se administró a los pacientes con 40 mg de Lovenox por vía subcutánea durante la hospitalización. La administración se inició hasta 12 horas antes de la cirugía para la profilaxis de la TVP posquirúrgica. Al final del período perioperatorio, se les hizo una venografía bilateral a todos los pacientes. En un diseño doble ciego, los pacientes sin enfermedad tromboembólica venosa fueron aleatorizados a una pauta de Lovenox 40 mg (n = 90) una vez al día por vía subcutánea o placebo (n = 89) durante 3 semanas tras el alta hospitalaria. Se aleatorizó a un total de 179 pacientes en la fase doble ciego del estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 47 y los 87 años (media de la edad de 69.4 años). Entre estos, el 57% eran hombres y el 43% eran mujeres. En esta población de pacientes, la incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para Lovenox en comparación con el placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 19).

**Tabla 19: Eficacia de Lovenox en la profilaxis ampliada de trombosis venosa profunda tras la artroplastia de cadera**

Indicación (después del alta hospitalaria)	Pauta posológica después del alta hospitalaria	
	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea n (%)	Placebo diariamente por vía subcutánea n (%)
Todos los pacientes tratados con profilaxis ampliada	90 (100)	89 (100)
Fracasos del tratamiento		
TVP total (%)	6 (7)* (IC del 95% <sup>†</sup> : de 3 a 14)	18 (20) (IC del 95%: de 12 a 30)
TVP proximal (%)	5 (6)‡ (IC del 95%: de 2 a 13)	7 (8) (IC del 95%: de 3 a 16)

\*Valor de p frente a placebo = 0.008

†IC = intervalo de confianza

‡Valor de p frente a placebo = 0.537

En un segundo estudio, se administró a los pacientes tratados con artroplastia de cadera Lovenox 40 mg por vía subcutánea durante la hospitalización. La administración se inició hasta 12 horas antes de la cirugía. Se examinó a todos los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). En un diseño doble ciego, los pacientes sin signos y síntomas clínicos de enfermedad de ETV fueron aleatorizados para recibir una pauta posológica de Lovenox 40 mg (n = 131) una vez por día por vía subcutánea o placebo (n = 131) durante 3 semanas después del alta hospitalaria. Se aleatorizó a un total de 262 pacientes en la fase doble ciego del estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 44 y los 87 años (media de la edad de 68.5 años). Entre estos, el 43.1% eran hombres y el 56.9% eran mujeres. De forma similar al primer estudio, la incidencia de TVP durante la profilaxis extendida fue significativamente menor para Lovenox en comparación con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa en ambos TVP totales (Lovenox 21 [16%] frente a placebo 45 [34%]; p = 0.001) y TVP proximal (Lovenox 8 [6%] frente a placebo 28 [21%]; p = <0.001).

#### 14.3 Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes clínicos con movilidad restringida grave durante la enfermedad aguda

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con grupos paralelos, se comparó Lovenox 20 mg o 40 mg una vez por día por vía subcutánea con placebo en la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda (definida como una distancia caminada de <10 metros durante <3 días). Este estudio incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca (clase III o IV según la NYHA); insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia respiratoria crónica complicada (sin necesidad de ventilación mecánica); infección aguda (excluido el choque séptico); o trastorno reumático agudo (dolor agudo lumbar o ciático, compresión vertebral [debido a osteoporosis o tumor], episodios artríticos agudos de las extremidades inferiores). Se incluyó a un total de 1102 pacientes en el estudio y 1073 pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 40 y los 97 años (media de la edad de 73 años) y había la misma cantidad de hombres que mujeres. El tratamiento continuó durante un máximo de 14 días (mediana de la duración de 7 días). Cuando se administró con una dosis de 40 mg una vez por día por vía subcutánea, Lovenox redujo de forma significativa la incidencia de la TVP en comparación con el placebo. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 20).

**Tabla 20: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes clínicos con movilidad gravemente restringida durante la enfermedad aguda**

Indicación	Pauta posológica		
	Lovenox 20 mg diarios por vía subcutánea n (%)	Lovenox 40 mg diarios por vía subcutánea n (%)	Placebo n (%)
Todos los pacientes clínicos tratados durante la enfermedad aguda	351 (100)	360 (100)	362 (100)
Fracasos del tratamiento			
Total de ETV* (%)	43 (12.3)	16 (4.4)	43 (11.9)
TVP total (%)	43 (12.3) (IC del 95% <sup>†</sup> de 8.8 a 15.7)	16 (4.4) (IC del 95% <sup>†</sup> de 2.3 a 6.6)	41 (11.3) (IC del 95% <sup>†</sup> de 8.1 a 14.6)
TVP proximal (%)	13 (3.7)	5 (1.4)	14 (3.9)

\*Fracasos del tratamiento durante el tratamiento, entre los días 1 y 14

†ETV = acontecimientos tromboembólicos venosos que incluyen TVP, EP y muerte considerados de origen tromboembólico

‡IC = intervalo de confianza

Aproximadamente 3 meses después de la inscripción, la incidencia de tromboembolia venosa siguió siendo inferior en el grupo de tratamiento con Lovenox 40 mg en comparación con el grupo de tratamiento con placebo.

#### 14.4 Tratamiento de la tromboembolia venosa profunda con o sin embolia pulmonar

En un estudio multicéntrico de grupos paralelos, se aleatorizó a 900 pacientes con tromboembolia venosa profunda (TVP) aguda de extremidad inferior con o sin embolia pulmonar (EP) a un tratamiento hospitalario (hospital) de (i) Lovenox 1.5 mg/kg una vez al día por vía subcutánea, (ii) Lovenox 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea o (iii) administración intravenosa rápida de heparina (5000 U), seguida de infusión continua (administrada para lograr un TTPa de 55 a 85 segundos). Se aleatorizó a un total de 900 pacientes en el estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 18 y los 92 años (media de la edad de 60.7 años). Entre estos, el 54.7% eran hombres y el 45.3% eran mujeres. Todos los pacientes recibieron también warfarina sódica (dosis ajustada según el TP para lograr un cociente internacional normalizado [IN] de 2.0 a 3.0), comenzando en el lapso de las 72 horas siguientes al inicio de Lovenox o del tratamiento estándar con heparina y continuando durante 90 días. Se administró Lovenox o el tratamiento estándar con heparina durante un mínimo de 5 días y hasta que se alcanzó el IN de warfarina sódica diana. Ambas pautas posológicas de Lovenox fueron equivalentes al tratamiento estándar con heparina en la reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente (TVP y/o EP). Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 21).

**Tabla 21: Eficacia de Lovenox en el tratamiento de la tromboembolia venosa profunda con o sin embolia pulmonar**

Indicación	Pauta posológica*		
	Lovenox 1.5 mg diarios por vía subcutánea n (%)	Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea n (%)	Heparina Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados con TVP con o sin EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Desenlace del paciente			
ETV total <sup>†</sup> (%)	40 (25)	22 (11)*	27 (14)
Solo TVP (%)	13 (4.4) <sup>‡</sup>	9 (2.9) <sup>‡</sup>	12 (4.1)
TVP proximal (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
EP (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)

\*Todos los pacientes también recibieron tratamiento con warfarina sódica 72 horas después de recibir tratamiento con Lovenox o con heparina estándar.

<sup>†</sup>ETV = acontecimiento tromboembólico venoso (TVP y/o EP)

<sup>‡</sup>Los intervalos de confianza del 95% para las diferencias de tratamiento para el ETV total fueron los siguientes:

Lovenox una vez al día frente a heparina (de -3.0 a 3.5)

Lovenox cada 12 horas frente a heparina (de -4.2 a 1.7)

De forma similar, en un estudio multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, los pacientes con TVP proximal aguda fueron aleatorizados a Lovenox o a heparina. Se excluyeron del estudio los pacientes que no podían recibir tratamiento ambulatorio. Los criterios de exclusión para los pacientes ambulatorios comprendían lo siguiente: incapacidad para recibir tratamiento ambulatorio con heparina debido a enfermedades concomitantes asociadas o potencial de incumplimiento e incapacidad para acudir a las visitas de seguimiento como paciente ambulatorio debido a la inaccesibilidad geográfica. Los pacientes elegibles podían recibir el tratamiento en el hospital, pero SOLO los pacientes tratados con Lovenox podían irse a sus casas mientras estaban en tratamiento (72%). Se aleatorizó a un total de 501 pacientes en el estudio y todos los pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 19 y los 96 años (media de la edad de 57.8 años). Entre estos, el 60.5% eran hombres y el 39.5% eran mujeres. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Lovenox 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea heparina por administración intravenosa rápida (5000 U), seguida de una infusión continua administrada para lograr un TTPa de 60 a 85 segundos (tratamiento de pacientes hospitalizados). Todos los pacientes recibieron también warfarina sódica como se describe en el estudio anterior. Se administró Lovenox o el tratamiento estándar con heparina durante un mínimo de 5 días. Lovenox fue equivalente al tratamiento estándar con heparina en la reducción del riesgo de tromboembolia venosa recurrente. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 22).

**Tabla 22: Eficacia de Lovenox en el tratamiento de la tromboembolia venosa profunda**

Indicación	Pauta posológica*	
	Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea n (%)	Heparina Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n (%)
Todos los pacientes tratados con TVP	247 (100)	254 (100)
Desenlace del paciente		
ETV total <sup>†</sup> (%)	13 (5.3) <sup>‡</sup>	17 (6.7)
Solo TVP (%)	11 (4.5)	14 (5.5)
TVP proximal (%)	10 (4.0)	12 (4.7)
EP (%)	2 (0.8)	3 (1.2)

\*Todos los pacientes también recibieron tratamiento con warfarina sódica en la noche del segundo día de Lovenox o del tratamiento con heparina estándar.

<sup>†</sup>ETV = evento tromboembólico venoso (tromboembolia venosa profunda [TVP] y/o embolia pulmonar [EP]).

<sup>‡</sup>Los intervalos de confianza del 95% para la diferencia del tratamiento para el ETV total fueron los siguientes: Lovenox frente a heparina (de -5.6 a 2.7).

#### 14.5 Profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable y en infarto de miocardio sin onda Q

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, los pacientes que experimentaron recientemente angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q se aleatorizaron a Lovenox 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea o a heparina por vía intravenosa rápida (5000 U) seguido de una infusión continua (ajustada para lograr un TTPa de 55 a 85 segundos). Se incluyó a un total de 3171 pacientes en el estudio y 3107 pacientes recibieron tratamiento. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 25 y los 94 años (mediana de edad de 64 años). Entre estos, el 33.4% de los pacientes eran mujeres y el 66.6% eran hombres. La raza se distribuyó de la siguiente manera: el 89.8% caucásicos, el 4.8% negros, el 2.0% asiáticos y el 3.5% otros. **A todos** los pacientes también se les trató con 100 a 325 mg de aspirina al día. El tratamiento se inició en las 24 horas siguientes al acontecimiento y continuó hasta la estabilización clínica, los procedimientos de revascularización o el alta hospitalaria, con una duración máxima de 8 días de tratamiento. La incidencia combinada del criterio de valoración triple de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente fue menor para Lovenox en comparación con el tratamiento con heparina a los 14 días tras el inicio del tratamiento. La menor incidencia del criterio de valoración triple se mantuvo hasta 30 días después del inicio del tratamiento. Estos resultados se observaron en un análisis de todos los pacientes aleatorizados y de todos los pacientes tratados. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 23).

**Tabla 23: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q (criterio de valoración combinado de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente)**

Indicación	Pauta posológica*		Reducción (%)	Valor de p
	Lovenox 1 mg/kg c/12 h por vía subcutánea n (%)	Heparina Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n (%)		
Todos los pacientes tratados con angina inestable e IM sin onda Q	1578 (100)	1529 (100)		
Punto temporal <sup>†</sup>				
48 horas	96 (6.1)	112 (7.3)	1.2	0.120
14 días	261 (16.5)	303 (19.8)	3.3	0.017
30 días	313 (19.8)	358 (23.4)	3.6	0.014

\*A todos a los pacientes también se les trató con 100 a 325 mg de aspirina al día.

<sup>†</sup>Los puntos temporales de evaluación son después del inicio del tratamiento. El tratamiento continuó durante un máximo de 8 días (mediana de duración de 2.6 días).

La incidencia combinada de muerte o infarto de miocardio en todos los puntos temporales fue menor para Lovenox en comparación con el tratamiento con heparina estándar, pero no alcanzó la significancia estadística. Los datos de eficacia se proporcionan a continuación (ver la Tabla 24).

**Tabla 24: Eficacia de Lovenox en la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q (criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio)**

Indicación	Pauta posológica*		Reducción (%)	Valor de p
	Lovenox 1 mg c12h por vía subcutánea n (%)	Heparina a Tratamiento intravenoso ajustado por TTPa n (%)		
Todos los pacientes tratados con angina inestable e IM sin onda Q	1578 (100)	1529 (100)		
Punto temporal <sup>†</sup>				
48 horas	16 (1.0)	20 (1.3)	0.3	0.126
14 días	76 (4.8)	93 (6.1)	1.3	0.115
30 días	96 (6.1)	118 (7.7)	1.6	0.069

\*A todos a los pacientes también se les trató con 100 a 325 mg de aspirina al día.

<sup>†</sup>Los puntos temporales de evaluación son después del inicio del tratamiento. El tratamiento continuó durante un máximo de 8 días (mediana de duración de 2.6 días).

En una encuesta un año después del tratamiento, con información disponible para el 92% de los pacientes inscritos, la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente siguió siendo inferior para Lovenox frente a heparina (32.0% frente al 35.7%). Los procedimientos de revascularización urgente se realizaron con menor frecuencia en el grupo de Lovenox en comparación con el grupo de heparina, el 6.3% en comparación con el 8.2% a los 30 días (p = 0.047).

#### 14.6 Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con doble simulación, de grupos paralelos, los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) que debían ser hospitalizados en las 6 horas siguientes al inicio y fueron elegibles para recibir tratamiento fibrinolítico se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir Lovenox o heparina no fraccionada.

El medicamento del estudio se inició entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento con fármacos fibrinolíticos. La heparina no fraccionada se administró empezando con 60 U/kg (máximo 4000 U) por vía intravenosa rápida y luego una infusión de 12 U/kg por hora (máximo inicial de 1000 U por hora) que se ajustó para mantener un TTPa de 1.5 a 2 veces el valor de control.

La infusión intravenosa debía administrarse durante al menos 48 horas. La estrategia de administración de Lovenox se ajustó según la edad y la función renal del paciente. Para pacientes menores de 75 años, Lovenox se administró en una dosis única de 30 mg por vía intravenosa rápida más una dosis subcutánea de 1 mg/kg seguida de una inyección subcutánea de 1 mg/kg cada 12 horas. En los pacientes de al menos 75 años, no se administró la vía intravenosa rápida y se redujo la dosis subcutánea a 0.75 mg/kg cada 12 horas. Para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina estimada inferior a 30 ml por minuto), la dosis debía modificarse a 1 mg/kg cada 24 horas. Las inyecciones subcutáneas de Lovenox se administraron hasta el alta hospitalaria o durante un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero). La duración media del tratamiento de Lovenox fue de 6.6 días. La duración media del tratamiento de la heparina no fraccionada fue de 54 horas.

Cuando se realizó una intervención coronaria percutánea durante el periodo de medicación del estudio, los pacientes recibieron apoyo antitrombótico con el medicamento enmascarado del estudio. Para los pacientes de Lovenox, la ICP debía realizarse sobre Lovenox (sin cambio) utilizando la pauta establecida en estudios anteriores, es decir, sin administración adicional, si la última administración subcutánea fue inferior a 8 horas antes al inflado del globo, inyección intravenosa rápida de 0.3 mg/kg de Lovenox si la última administración subcutánea fue más de 8 horas antes al inflado del globo.

Todos los pacientes recibieron aspirina durante un mínimo de 30 días. El ochenta por ciento de los pacientes recibió un agente específico de la fibrina (19% de teneceptasa, 5% de reteplasa y 55% alteplasa) y el 20% recibió estreptocinasa.

Entre los 20,479 pacientes en la población por intención de tratar (ITT), la media de la edad era de 60 años y el 76% eran hombres. La distribución racial fue la siguiente: el 87% caucásicos, el 9.8% asiáticos, el 0.2% negros y el 2.8% otra. Los antecedentes médicos incluían IM previo (13%), hipertensión (44%), diabetes (15%) y signos angiográficos de AC (5%). Los medicamentos concomitantes incluían aspirina (95%), betabloqueantes (86%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (78%), estatinas (70%) y clopidogrel (27%). El IM en el momento del ingreso fue anterior en el 43%, no anterior en el 56% y ambos en el 1%.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la combinación de muerte por cualquier causa o reinfarcto de miocardio en los 30 primeros días después de la aleatorización. El seguimiento total fue de un año.

La tasa del criterio de valoración principal de la eficacia (muerte o reinfarcto de miocardio) fue del 9.9% en el grupo de Lovenox y del 12% en el grupo de heparina no fraccionada, una reducción del 17% en el riesgo relativo (P = 0.000003) (ver la Tabla 25).

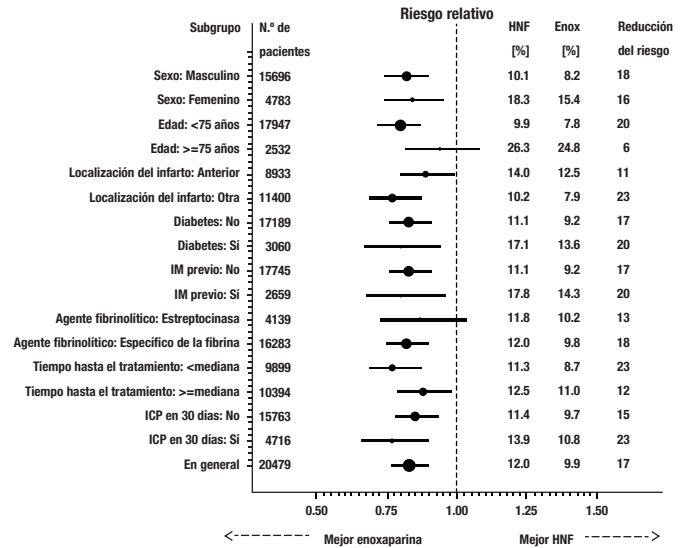
**Tabla 25: Eficacia de Lovenox en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

	Lovenox (N=10,256)	HNF (N=10,223)	Riesgo relativo (IC del 95%)	Valor de p
<b>Resultado a las 48 horas</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>		
Muerte o reinfarcto de miocardio	478 (4.7)	531 (5.2)	0.90 (de 0.80 a 1.01)	0.08
Muerte	383 (3.7)	390 (3.8)	0.98 (de 0.85 a 1.12)	0.76
Reinfarcto de miocardio	102 (1.0)	156 (1.5)	0.65 (de 0.51 a 0.84)	<0.001
Revascularización urgente	74 (0.7)	96 (0.9)	0.77 (de 0.57 a 1.04)	0.09
Muerte o reinfarcto de miocardio, o revascularización urgente	548 (5.3)	622 (6.1)	0.88 (de 0.79 a 0.98)	0.02
<b>Resultado a los 8 días</b>				
Muerte o reinfarcto de miocardio	740 (7.2)	954 (9.3)	0.77 (de 0.71 a 0.85)	<0.001
Muerte	559 (5.5)	605 (5.9)	0.92 (de 0.82 a 1.03)	0.15
Reinfarcto de miocardio	204 (2.0)	379 (3.7)	0.54 (de 0.45 a 0.63)	<0.001
Revascularización urgente	145 (1.4)	247 (2.4)	0.59 (de 0.48 a 0.72)	<0.001
Muerte o reinfarcto de miocardio, o revascularización urgente	874 (8.5)	1181 (11.6)	0.74 (de 0.68 a 0.80)	<0.001
<b>Resultado a los 30 días</b>				
<b>Criterio de valoración principal de la eficacia (muerte o reinfarcto de miocardio)</b>	<b>1017 (9.9)</b>	<b>1223 (12.0)</b>	<b>0.83 (de 0.77 a 0.90)</b>	<b>0.000003</b>
Muerte	708 (6.9)	765 (7.5)	0.92 (de 0.84 a 1.02)	0.11
Reinfarcto de miocardio	352 (3.4)	508 (5.0)	0.69 (de 0.60 a 0.79)	<0.001
Revascularización urgente	213 (2.1)	286 (2.8)	0.74 (de 0.62 a 0.88)	<0.001
Muerte o reinfarcto de miocardio, o revascularización urgente	1199 (11.7)	1479 (14.5)	0.81 (de 0.75 a 0.87)	<0.001

Nota: La revascularización urgente indica episodios de isquemia miocárdica recurrente (sin infarcto) que conduce a la decisión clínica de realizar una revascularización coronaria durante la misma hospitalización. IC indica intervalos de confianza.

El efecto beneficioso de Lovenox en el criterio de valoración principal fue uniforme entre los subgrupos clave, que incluyen edad, sexo, lugar del infarcto, antecedentes de diabetes, antecedentes de infarcto de miocardio previo, administración de agentes fibrinolíticos y tiempo hasta el tratamiento con el fármaco del estudio (ver Figura 1); sin embargo, es necesario interpretar dichos análisis de subgrupos con precaución.

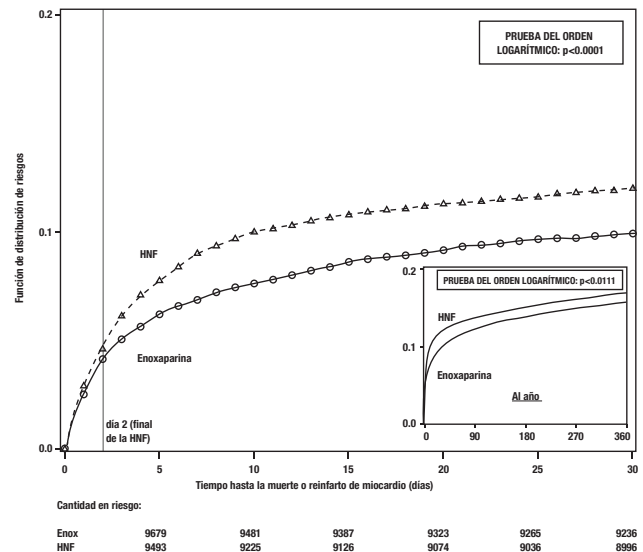
**Figura 1: Riesgos relativos y tasas de eventos absolutos para el criterio de valoración principal a los 30 días en diferentes subgrupos\***



\*El criterio de valoración principal de la eficacia fue la combinación de muerte por cualquier causa o reinfarcto de miocardio en los 30 primeros días. El efecto general del tratamiento con Lovenox en comparación con la heparina no fraccionada se muestra en la parte inferior de la figura. Para cada subgrupo, el círculo es proporcional a la cantidad y representa la estimación puntual del efecto del tratamiento y las líneas horizontales representan los intervalos de confianza del 95%. Los agentes fibrinolíticos específicos de la fibrina incluyeron alteplasa, teneceptasa y reteplasa. El tiempo hasta el tratamiento indica el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la administración del fármaco del estudio (mediana: 3.2 horas).

El efecto beneficioso de Lovenox sobre el criterio de valoración principal observado durante los primeros 30 días se mantuvo durante un periodo de seguimiento de 12 meses (ver Figura 2).

**Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier – Muerte o reinfarcto de miocardio a los 30 días – Población por ITT**



Existe una tendencia a favor de Lovenox durante las primeras 48 horas, pero la mayor parte de la diferencia entre tratamientos se atribuye a un incremento escalonado de la tasa de acontecimientos en el grupo con HNF a las 48 horas (se muestra en la Figura 2), un efecto más sorprendente al comparar las tasas de acontecimientos justo antes y justo después de la hora real de la interrupción. Estos resultados proporcionan pruebas de que HNF era eficaz y que sería mejor si se usaba más de 48 horas. Existe un aumento similar en la tasa de acontecimientos de los criterios de valoración cuando se interrumpió Lovenox, lo que sugiere que también se interrumpió demasiado pronto en este estudio. Las tasas de hemorragias mayores (definidas como que se requieren 5 o más unidades de sangre para transfusión, o una caída del 15% en hematocrito o hemorragia clínicamente manifiesta, incluida hemorragia intracraneal) a los 30 días fueron del 2.1% en el grupo de Lovenox y del 1.4% en el grupo de heparina no fraccionada. Las tasas de hemorragia intracraneal a los 30 días fueron del 0.8% en el

grupo de Lovenox y del 0.7% en el grupo de heparina no fraccionada. La tasa de 30 días del criterio de valoración compuesto de muerte, reinfarto de miocardio o HIC (una medida del beneficio clínico neto) fue significativamente menor en el grupo de Lovenox (10.1%) en comparación con el grupo de heparina (12.2%).

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Lovenox está disponible en dos concentraciones (ver las Tablas 26 y 27).

Sanofi-aventis U.S. LLC  
Bridgewater, NJ 08807  
UNA COMPAÑÍA DE SANOFI

© 2019 sanofi-aventis U.S. LLC

SAUS.ENO.19.04.2687

Sólo con receta médica

Tabla 26: Concentración de 100 mg/ml

Unidad de dosificación/ Concentración*	Actividad anti-Xa†	Tamaño del envase (por caja)	Color de la etiqueta	N.º de cód. nac. del fárm. (National Drug Code, NDC) 0075-
<b>Jeringas precargadas*</b>				
30 mg/0.3 ml	3000 UI	10 jeringas	Azul medio	0624-30
40 mg/0.4 ml	4000 UI	10 jeringas	Amarillo	0620-40
<b>Jeringas precargadas graduadas‡</b>				
60 mg/0.6 ml	6000 UI	10 jeringas	Naranja	0621-60
80 mg/0.8 ml	8000 UI	10 jeringas	Marrón	0622-80
100 mg/1 ml	10,000 UI	10 jeringas	Negro	0623-00
<b>Vial de dosis múltiples§</b>				
300 mg/3 ml	30,000 UI	1 vial	Rojo	0626-03

\*La concentración representa el número de miligramos de enoxaparina sódica en agua para inyección. Jeringas precargadas de 30 y 40 mg de Lovenox, y jeringas precargadas graduadas de 60, 80 y 100 mg cada una con 10 mg de enoxaparina sódica por 0.1 ml de agua para inyección.

†Actividad aproximada del antifactor Xa sobre la base de la referencia a la primera norma de referencia internacional de heparina de bajo peso molecular de la OMS.

‡Cada jeringa precargada de Lovenox es para un solo uso y se fija con una aguja de calibre 27 × 1/2 pulgadas.

§Cada vial de dosis múltiples de Lovenox contiene 15 mg de alcohol bencílico por 1 ml como conservante.

Tabla 27: Concentración de 150 mg/ml

Unidad de dosificación/ Concentración*	Actividad Anti-Xa†	Tamaño del envase (por caja)	Color de la etiqueta de la jeringa	N.º de NDC 0075-
<b>Jeringas precargadas graduadas‡</b>				
120 mg/0.8 ml	12,000 UI	10 jeringas	Morado	2912-01
150 mg/1 ml	15,000 UI	10 jeringas	Azul marino	2915-01

\*La concentración representa el número de miligramos de enoxaparina sódica en agua para inyección. Las jeringas precargadas graduadas de 120 y 150 mg de Lovenox contienen 15 mg de enoxaparina sódica por 0.1 ml de agua para inyección.

†Actividad aproximada del antifactor Xa sobre la base de la referencia a la primera norma de referencia internacional de heparina de bajo peso molecular de la OMS.

‡Cada jeringa precargada graduada de Lovenox es para un solo uso y se fija con una aguja de calibre 27 × 1/2 pulgada.

Almacenar a 25 °C (77 °F); oscilaciones permitidas a 15 °C-30 °C (59 °F-86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada de la Farm. de los EE. UU.].

No guarde los viales de dosis múltiples durante más de 28 días después del primer uso.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Si los pacientes se han sometido a anestesia neuraxial o a una punción espinal, y especialmente si están tomando AINE concomitantes, inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes, se les aconsejará que estén atentos a signos y síntomas de hematoma espinal o epidural, como hormigueo, entumecimiento (especialmente en las extremidades inferiores) y debilidad muscular. Indique al paciente que busque atención médica inmediata si se produce alguno de estos síntomas.

Avisar a los pacientes de lo siguiente:

- Las instrucciones para inyectar Lovenox si continúan el tratamiento con Lovenox tras el alta hospitalaria.
- Detener la hemorragia puede tomarles más tiempo de lo habitual.
- Se les pueden formar hematomas y/o sangrar con más facilidad cuando reciben Lovenox.
- Deben notificar cualquier sangrado inusual, hematoma o signo de trombocitopenia (como una erupción cutánea oscura bajo la piel) a su médico [ver *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.5)].
- Existen riesgos asociados al uso de alcohol bencílico, un conservante en viales de dosis múltiples de Lovenox, en neonatos, lactantes y mujeres embarazadas.
- Informar a sus médicos y dentistas de que están tomando Lovenox y/o cualquier otro producto que afecte a la hemorragia antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo (ver *Advertencias y precauciones* [5.1, 5.3]).
- Informar a sus médicos y dentistas de todos los medicamentos que estén tomando, incluidos los obtenidos sin receta, como aspirina u otros AINE; (ver *Interacciones farmacológicas* [7]).