Eurofarma

Código atual: **230186-00** Substitui: Lanzamiento

Substituir a arte anterior por esta, caso esteja em seu poder.

Produto: Bula VERNOXA - GUATEMALA

Dimensional: 540 x 190 mm

Data: 05/11/15

Cores: PRETO

GED - CONTROLE DE MUDANÇA

Código Anterior	Código Atual	Alteração

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

190 mm

540 mm

APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA

FACA 26-PD

Bula **DOBRADA** Bula **ABERTA**

Uma dobra ao meio: 270 x 190 mm

ARTE FINAL

1418484

Eurofarma

Vernoxa®

enoxaparina sódica

solución inyectable

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIONES
Vernoxa® (enoxaparina sódica) solución inyectable:
- 20 mg/0.2 mL y 40 mg/0.4 mL – estuches con 2 a 6 jeringas prellenadas con dispositivo de seguridad.
- 60 mg/0.6 mL y 80 mg/0.8 mL – estuches con 2 jeringas prellenadas con dispositivo de seguridad.

USO EN ADULTOS
Uso subcutáneo e intravenoso.

Composiciones:
Cada jeringa prellenada contiene:

Presentación	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
Enoxaparina sódica	20.0 mg	40.0 mg	60.0 mg	80.0 mg
Agua para inyectables	0.2 mL	0.4 mL	0.6 mL	0.8 mL

INFORMACIÓN AL PACIENTE

¿Como funciona este medicamento?
Disminuir el riesgo de desarrollo de una trombosis venosa profunda y su consecuencia más grave, la embolia pulmonar. Vernoxa® (enoxaparina sódica) previene y trata estas dos patologías, evitando su progresión o recurrencia, además de tratar angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q. Vernoxa® (enoxaparina sódica) también evita la coagulación de la sangre en el circuito de la hemodiálisis. La duración de uso de Vernoxa® (enoxaparina sódica) puede variar de un individuo para otro.

Vernoxa® (enoxaparina sódica) está indicado para:
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolismo pulmonar.
- Profilaxis del tromboembolismo venoso y recidivas asociadas a la cirugía ortopédica o la cirugía general.
- Profilaxis del tromboembolismo venoso y recidivas en pacientes en cama, debido a enfermedades agudas incluyendo insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de la angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q, cuando es administrado concomitantemente al ácido acetilsalicílico.

¿Cuándo no debe usar este medicamento?
Vernoxa® (enoxaparina sódica) no debe utilizarse en los siguientes casos:
- Alergia a la enoxaparina sódica, a la heparina y sus derivados, inclusive otras heparinas de bajo peso molecular.
- Hemorragias activas considerables y condiciones con alto riesgo de desarrollo de hemorragia incontrolable, incluyendo accidente vascular cerebral hemorrágico reciente.
Este medicamento está contraindicado en niños.

ADVERTENCIAS
No administrar Vernoxa® (enoxaparina sódica) por vía intramuscular.
Hemorragia
Así como otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado en cualquier lugar (ver inciso "Reacciones Adversas"). Si ocurriese sangrado, el origen de la hemorragia debe ser investigado y debe ser instituido un tratamiento.

Monitorización de conteo plaquetario
El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (reacción mediada por anticuerpos) también existe con heparinas de bajo peso molecular. Puede ocurrir trombocitopenia, generalmente entre el 5to y 21vo día después del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. Se recomienda, por tanto, la realización de conteo plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. En la práctica, en caso de confirmación de disminución significativa del conteo plaquetario (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe ser interrumpido inmediatamente y sustituir por otra terapia.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) deben ser utilizadas individualmente, ya que existen diferencias básicas entre ellas en cuanto a: el proceso de producción, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidad y dosificación. Esto ocasiona diferencia en sus actividades farmacocinéticas y biológicas asociadas, como por ejemplo, la actividad antitrombina y la interacción con las plaquetas. Por tanto, es necesario obedecer las instrucciones de uso de cada medicamento.

Anestesia espinal/epidural
Así como con otros anticoagulantes, se informaron casos de hematoma intraespinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/peridural que pueden resultar en parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con la administración de dosis iguales o inferiores a 40 mg/día de enoxaparina sódica. El riesgo de estos eventos puede aumentar por la administración de dosis mayores de enoxaparina sódica, uso de catéter epidural postoperatorio o en caso de administración concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como anti inflamatorios no esteroideos (ver inciso "Interacciones Medicamentosas"). El riesgo parece aumentar también por traumatismo o punciones espinales repetidas.
Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia peridural o espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La introducción o remoción del catéter debe ser realizada cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica esté bajo.
La introducción o remoción del catéter debe ser postergada para 10-12 horas después de la administración de enoxaparina sódica en la profilaxis de la trombosis venosa profunda, mientras que en pacientes que reciben dosis mayores de enoxaparina sódica (1 mg/kg una vez al día), la introducción o remoción del catéter deberá ocurrir 24 horas después de la administración. La dosis subsecuente de enoxaparina sódica debe ser administrada en un mínimo de 2 horas después del catéter.
El médico debe decidir sobre la administración de anticoagulantes durante el uso de anestesia epidural/espinal. Se debe emplear extrema cautela y monitoreo frecuente para detectar cualquier señal o síntoma de lesión neurológica, tal como, dolor en la región lumbar, deficiencias sensoriales y motoras (entorpecimiento o debilidad de los miembros inferiores), alteraciones intestinales y/o urinarias. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico en caso presenten cualquier síntoma o señal anteriormente descrita. En caso de sospecha de señales o síntomas de hematoma intraespinal, se debe efectuar el diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal, con urgencia.

Procedimientos de revascularización coronaria percutánea
Para minimizar el riesgo de sangrado después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin onda Q apéguese estrictamente a los intervalos recomendados entre la dosis de Vernoxa. En caso de utilizar un método de compresión manual, debe quedar la guía 6 a 8 horas después de la última administración subcutánea de Vernoxa.

La utilización de Vernoxa® (enoxaparina sódica) no afecta la habilidad de manejar u operar máquinas.

Siempre verifique el plazo de validez que se encuentra en el embalaje del producto y confirme el nombre para evitar confusiones. No utilice Vernoxa® (enoxaparina sódica) en caso haya señales de violación o daño en el empaque.

Riesgo de Uso por Vía de Administración no Recomendada: No existen estudios sobre los efectos de Vernoxa® (enoxaparina sódica) administrada por vía intramuscular. Por tanto, por seguridad y para eficacia de este medicamento, la administración debe ser solamente por vía intravenosa o subcutánea, según lo recomendado por el médico.

Estado de Gestación: Estudios en animales no demostraron ninguna evidencia de toxicidad en el feto o malformación fetal. En ratas preñadas, el paso de 35S-enoxaparina sódica a través de la placenta es mínimo. En humanos no existe evidencia de sangrado fetal o embolia sódica a través de la placenta durante el segundo trimestre del estado de gestación. Todavía no existe información disponible a este respecto durante el primer y tercer trimestre del estado de gestación.
Como no fueron realizados estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y como los estudios realizados en animales no siempre son buenos indicativos de la respuesta humana, se debe utilizar enoxaparina sódica durante el estado de gestación solamente si el médico lo considerara como estrictamente necesario.

Este medicamento no debe ser usado por mujeres en estado de gestación sin la orientación médica.

Lactancia
En ratas en lactancia, la concentración de 35S-enoxaparina sódica o de sus metabolitos marcados en la leche es muy baja. No se sabe si la enoxaparina sódica inalterada es excretada en la leche humana. La absorción oral de la enoxaparina es improbable, sin embargo, como precaución, no se debe amamantar durante el tratamiento con Vernoxa® (enoxaparina sódica).

INFORME A SU MÉDICO DE LA APARICIÓN DE REACCIONES INDESEABLES
INFORME A SU MÉDICO SI USTED ESTÁ HACIENDO USO DE OTRO MEDICAMENTO.
NO USE EL MEDICAMENTO SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MÉDICO YA QUE PUEDE SER PELIGROSO PARA SU SALUD.

PRECAUCIONES
Pacientes Ancianos
No se observó aumento en la tendencia de hemorragia en ancianos con dosis profilácticas. Sin embargo, los pacientes ancianos (especialmente pacientes ≥ 80 años de edad) pueden tener un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis terapéuticas. Por tanto, se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso (ver inciso Posología).
Pacientes ancianos pueden presentar eliminación reducida de la enoxaparina sódica.
Niños
La seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños aún no han sido establecidas.

Restricciones a Grupos de Riesgo
La enoxaparina sódica, así como cualquier otro anticoagulante debe ser utilizada con cautela en pacientes con alto riesgo de hemorragia, como en los siguientes casos:
- Alteraciones en la hemostasia.
- Historia de úlcera péptica.
- Accidente vascular cerebral isquémico reciente.
- Hipertensión arterial grave no controlada por medicamentos.
- Retinopatía diabética.
- Neurocirugía o cirugía oftálmica reciente.
-Uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasia (ver inciso "Interacciones Medicamentosas").

Prótesis mecánicas valvulares cardíacas
El uso de Vernoxa® (enoxaparina sódica) no fue adecuadamente estudiado para casos de trombosis profiláctica en pacientes con prótesis cardíacas. Fueron informados casos aislados de trombosis con prótesis mecánicas valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para tromboprofilaxis. La evaluación de estos casos es limitada debido a que los factores causales son confusos incluyendo de enfermedades anteriores y datos clínicos insuficientes. Algunos de estos casos fueron en embarazadas en las cuales la trombosis resultó en fallecimiento materno y fetales. Embarazadas con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, existe aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, aumentando también el riesgo de hemorragia. Como la exposición a la enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min), el ajuste posológico es recomendado para dosificaciones terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomiende ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30-50 mL/min) y leve (depuración de creatinina entre 50-80 mL/min), es aconsejable realizar monitoreo clínico cuidadoso (ver inciso POSOLOGÍA).

Bajo peso
Un aumento en la exposición a la enoxaparina sódica en dosis profilácticas (no ajustadas al peso) se observaron en mujeres de bajo peso
(< 45 Kg.) y hombres de bajo peso (< 57 Kg), que puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, es aconsejable realizar monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Trombocitopenia inducida por la heparina
Vernoxa® (enoxaparina sódica) debe ser utilizada con extrema cautela en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. Por tanto, se aconseja el monitoreo clínico cuidadoso de heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vitro de agregación plaquetaria tiene valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en tales casos debe ser tomada solamente por un especialista.

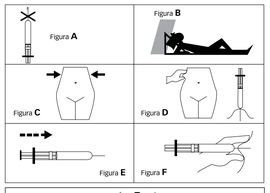
Embarazadas con Prótesis Mecánicas Valvulares Cardíacas
No fueron realizados estudios adecuados para evaluar la utilización de Vernoxa® (enoxaparina sódica) en la tromboprofilaxis en embarazadas con prótesis mecánicas valvulares cardíacas. En un estudio clínico en embarazadas con prótesis mecánicas valvulares cardíacas, se administró enoxaparina (1 mg/Kg dos veces al día) para reducción del riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 embarazadas desarrollaron coágulos resultando en bloqueo de la válvula, y en fallecimientos maternos y fetales. Hubo informes aislados de farmacovigilancia de trombosis en embarazadas con prótesis mecánicas valvulares cardíacas mientras estaban siendo medicadas con enoxaparina para tromboprofilaxis. Embarazadas con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayores riesgos de tromboembolismo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afectan la hemostasia antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado. Tales medicamentos incluyen:
- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo el ketorolaco trometamol.
- Dextran 40, ticlopidina y clopidogrel.
- Glucocorticoides sistémicos.
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes.
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.
En caso de inducción del uso de cualquiera de estas asociaciones, se debe utilizar Vernoxa® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiados.

Interferencia en exámenes de laboratorio
En las dosis utilizadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influenza significativamente el tiempo de sangrado y las pruebas de coagulación global, si afecta la agregación plaquetaria o la conexión del fibrinógeno a las plaquetas.
Puede ocurrir aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA) con la administración de altas dosis. Aumentos en el TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el aumento de la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica, siendo, por tanto, inadecuados e inseguros para el monitoreo de la actividad de la enoxaparina sódica.

¿CÓMO DEBO USAR ESTE MEDICAMENTO?
INSTRUCCIONES DE USO
Para la administración de Vernoxa® (enoxaparina sódica) por la vía subcutánea, se deben seguir las instrucciones de uso abajo mencionadas como técnica de inyección subcutánea, a excepción del inciso 2 de la posología (prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis) donde la administración es por vía intravenosa.

Técnica de Inyección Subcutánea:
1. Antes de administrar Vernoxa® (enoxaparina sódica), compare el embalaje con la prescripción del médico.
2. La jeringa debe estar lista para su uso. Observe que exista una pequeña burbuja de gas dentro de la jeringa. Este gas es inherte y no se debe retirar esta burbuja de gas de la jeringa. (Figura A).
3. Vernoxa® (enoxaparina sódica) deberá ser administrada, de preferencia, con el paciente acostado (Figura B).
4. El lugar ideal para la inyección subcutánea es en el tejido celular subcutáneo del abdomen (cintura), alternándose a cada aplicación, el lado derecho con el lado izquierdo (Figura C).
5. Se debe proceder con la limpieza del lugar de la aplicación con algodón o gasa humedecidos en antiséptico (alcohol 70%, por ejemplo). La inyección subcutánea consiste en la introducción de la aguja verticalmente en toda su longitud, en la esperada de un pliegue cutáneo hecha entre los dedos pulgar e índice (Figura D).
6. Inyectar lentamente el contenido de la jeringa (Figura E).
7. Mantenga ese pliegue cutáneo hasta el final de la inyección (Figura F).
8. Para aclonar el mecanismo de seguridad, cuando complete la inyección, continúe empujando el émbolo hasta que el mecanismo de seguridad automático sea activado. El escudo de seguridad cubrirá automáticamente la punta/pico/boquilla sin causar ninguna incomodidad para el paciente. El mecanismo de seguridad se activará cuando la jeringa esté completamente vacía y el émbolo esté presionado hasta el límite (Figura G). La jeringa podrá ser descartada en el lugar apropiado.
9. Al final, haga discreta compresión local sin masajear.



Después de abertas, las jeringas de Vernoxa® (enoxaparina sódica) deben ser utilizadas inmediatamente. Si hubiese solución restante después del uso, descártela.

DOSIFICACIÓN (Ver inciso "Posología"):
Siga la orientación de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.
No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.
No use el medicamento después de la fecha de vencimiento.
Converse con su médico y siga todas sus recomendaciones en relación a las dosis prescritas.
Antes de usarlo observe el aspecto del medicamento.

ASPECTO FÍSICO
Solución clara, incolora y exenta de partículas.
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS
Ver item "Aspecto Físico".

¿CUÁLES SON LOS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PUEDE CAUSAR?
Hemorragia: así como con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados con: lesiones orgánicas susceptibles de sangrado, procedimientos quirúrgicos o el uso de ciertas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia (ver incisos ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El origen del sangrado debe investigarse debiéndose instituir tratamiento apropiado. Fueron informados sangrados considerables incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneano, algunos casos fueron fatales. Hubo informes de hematomas intraespinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones resultaron en grados variados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente (ver inciso "ADVERTENCIAS").

Trombocitopenia: se informó trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento. Fueron informados raros casos de trombocitopenia inmunológica con trombosis. En algunos casos, la trombosis se complicó por infarto orgánico o isquemia de extremidad (ver inciso "ADVERTENCIAS" y "Restricciones a Grupos de Riesgo).

Reacciones Locales: puede ocurrir, dolor, hematoma e irritación local leve después de la administración subcutánea de enoxaparina sódica. Se observó raramente en el lugar de aplicación de la enoxaparina sódica la presencia de nódulos inflamatorios endurecidos (que no son inclusiones cíticas) que desaparecieron después de algunos días y no deben ser motivo de interrupción del tratamiento. Fueron informados casos excepcionales de necrosis cutánea en el lugar de la administración de heparina y de heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos son generalmente precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas, debiendo interrumpir el tratamiento con enoxaparina sódica.
Otras Reacciones: aunque raramente, pueden ocurrir reacciones alérgicas cutáneas (erupciones ampollosas) o sistémicas incluyendo reacciones anafilactoides. En algunos casos, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento. Casos muy raros de vasculitis por hipersensibilidad cutánea fueron informados.
Fueron informadas elevaciones asintomáticas y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas del hígado.

¿QUÉ HACER SI ALGUIEN USA UNA GRAN CANTIDAD DE ESTE MEDICAMENTO DE UNA SOLA VEZ?
Síntomas y gravedad
La sobredosis accidental después de la administración intravenosa extracorporal o subcutánea de Vernoxa® (enoxaparina sódica) puede causar complicaciones hemorrágicas. La absorción de enoxaparina sódica después de la administración oral, inclusive en altas dosis es poco probable.
Tratamiento
En caso de sobredosis accidental, busque inmediatamente la atención médica de emergencia.
Tratamiento
Los efectos anticoagulantes pueden ser, en gran parte, neutralizados por la administración intravenosa lenta de protamina. La dosis debe ser idéntica a la dosis de enoxaparina sódica administrada, o sea, 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, si la enoxaparina sódica fue administrada en las primeras 8 horas. Una infusión de 0.5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina sódica puede ser administrada si la enoxaparina sódica fue administrada en un período mayor de 8 horas anteriores a la administración de la protamina, o si hubiese sido determinado que una segunda dosis de protamina fuese necesaria. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica, la administración de la protamina puede no ser necesaria. Sin embargo, inclusive con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa nunca es completamente neutralizada (máximo aproximadamente de 60%).

¿DÓNDE Y COMO DEBO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Vernoxa® (enoxaparina sódica) debe conservarse dentro del embalaje original, a temperatura ambiente (menor de 30°C) y protegido de la luz. No congelar las jeringas prellenadas.
TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN TÉCNICA A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas: El principio activo de Vernoxa® es la enoxaparina sódica. Se trata de una heparina de bajo peso molecular con peso medio de 4,500 daltons. La enoxaparina sódica es una sal de sodio. La distribución del peso molecular es:

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

La enoxaparina sódica se obtiene por la despolimerización alcalina del éster benciel heparina derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura está caracterizada por un grupo ácido 2-0-sulfo-4-enepiranuronático en el final no reductor de la cadena y un 2-N, 6-0 disulfo-D-glucosamina en el final reductor de cadena polisacarídica. Aproximadamente 20% (variando entre 15% y 25%) de la estructura de la enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro en el final reductor de la cadena polisacarídica. En sistema purificado in vitro, la enoxaparina sódica presenta alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) y baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 U.I./mg). Estudios en voluntarios sanos mostraron parámetros farmacodinámicos comparables de concentraciones de enoxaparina sódica con intervalo de 100-200 mg/mL.

Propiedades Farmacocinéticas
Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina sódica fueron estudiados principalmente en relación con el tiempo de la actividad plasmática anti-Xa y también en relación con la actividad anti-IIa, en los intervalos de dosis recomendados dosis de las administraciones subcutáneas únicas y repetidas y después de la administración intravenosa única. La determinación cuantitativa de las actividades farmacocinéticas anti-Xa y anti-IIa fue realizada por métodos antidéticos validados con substratos específicos y con la enoxaparina estándar calibrada contra el estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular (NIBSC-*National Institute for Biological Standards and Control*).

Biodisponibilidad y Absorción
La biodisponibilidad absoluta de la enoxaparina sódica después de la administración subcutánea es próxima a 100%, basada en la actividad anti-Xa
Volúmenes de inyección y concentración de dosis en el intervalo de 100-200 mg/mL no afectan los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos
La media de la actividad anti-Xa plasmática se observa de 3 a 5 horas después de la administración subcutánea alcanzando, aproximadamente, 0.2, 0.4 1.0 y 1.3 U/I anti-Xa/mL después de la administración subcutánea de dosis únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg y 1.5 mg/kg, respectivamente.
La farmacocinética de la enoxaparina parece ser lineal en los intervalos de dosis recomendados. La variabilidad intra e inter pacientes es baja. Después de repetidas administraciones subcutáneas 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 en el segundo día, con una tasa de exposición media aproximadamente 15% mayor en relación a la administración de dosis única. El nivel de actividad de la enoxaparina en el estado de equilibrio es bien permisible para la farmacocinética de dosis única. Después de administraciones subcutáneas repetidas de 1 mg/Kg, en un régimen de 2 veces al día, el estado de equilibrio se alcanza entre el 3ro y 4to día con una exposición media de aproximadamente 65% mayor en relación a la dosis única, y las concentraciones máxima y mínima medias de aproximadamente 1.2 y 0.52 U.I./mL, respectivamente. Basada en farmacocinética de la enoxaparina sódica, esta diferencia sólo es esperada y está dentro del intervalo terapéutico.
La actividad plasmática anti-IIa después de la administración subcutánea es aproximadamente 10 veces menor que la actividad anti-Xa. La media de actividad máxima anti-IIa se observa aproximadamente 3-4 horas después de la administración subcutánea y alcanzando 0.13 U.I./mL y 0.19 U.I./mL después de repetidas las administraciones de 1mg/Kg, dos veces al día y de 1.5 mg/Kg una vez al día respectivamente.

Distribución
El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de la enoxaparina sódica es de aproximadamente 5 L y es próximo al volumen sanguíneo.

Eliminación y Metabolismo: La enoxaparina sódica es un fármaco de baja depuración, con media de aclaramiento plasmático anti-Xa de 0.74 L/h después de la infusión intravenosa de 1.5 mg/Kg en 6 horas. La eliminación parece ser monofásica, con vida media de aproximadamente 4 horas después de una dosis subcutánea única, y hasta aproximadamente 7 horas después de dosis repetidas. La enoxaparina es metabolizada principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización formando moléculas de peso menor, que presentan potencia biológica muy reducida. El aclaramiento renal de los metabolitos activos representa aproximadamente 10% de la dosis administrada y la excreción renal total de metabolitos activos y no activos es de 40% de la dosis.

Poblaciones Especiales
Ancianos: en base a los resultados del análisis farmacocinético de la población, el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica no es diferente en voluntarios ancianos a voluntarios jóvenes cuando la función renal es normal. Mientras tanto, como es conocido que la función renal disminuye con el aumento de la edad, pacientes ancianos pueden presentar eliminación reducida de la enoxaparina sódica (ver incisos "Pacientes Ancianos" y "POSOLOGÍA".
Insuficiencia Renal: se observó una relación lineal entre el aclaramiento plasmático de anti-Xa y el *clearance* de creatinina en el estado de equilibrio, el que indica una disminución del aclaramiento renal en pacientes con función renal reducida. La exposición anti-Xa representada por la AUC (área debajo de la curva=AAC), en el estado de equilibrio, es levemente aumentada en la insuficiencia renal (depuración de creatinina 30 - 80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30 – 50 mL/min) después de repetidas dosis subcutáneas de 40 mg, una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), el AAC en el estado de equilibrio es significativamente aumentada (la media de 65%) después de dosis subcutáneas diarias repetidas de 40 mg (ver los incisos "PRECAUCIONES y POSOLOGÍA").
Peso: después de repetidas dosis subcutáneas de 1.5 mg/Kg, una vez al día, la media del AAC de actividad anti-Xa es levemente mayor en el estado de equilibrio en voluntarios sanos obesos (IMC 30-48 Kg/m2) en comparación con los voluntarios no obesos, en cuanto el área máxima no aumenta. Existe menor aclaramiento ajustado al peso en voluntarios obesos tratados con dosis subcutáneas.
Cuando se administraron dosis no ajustadas al peso, la exposición de la actividad anti-Xa es de 50% mayor en mujeres de bajo peso (<45 Kg) y 27% mayor en hombres de bajo peso (<57 Kg), después de una dosis subcutánea única de 40 mg, cuando es comparada con los voluntarios en control con peso normal (ver inciso "Restricciones a Grupos de Riesgo").
Hemodiálisis: en un único estudio, la tasa de eliminación se presentó semejante, debido a eso el AAC fue dos veces mayor que en la población control, después de una dosis intravenosa única de 0.25 ó 0.50 mg/Kg.

RESULTADOS DE EFICACIA
En un gran estudio multicéntrico, 3,171 pacientes en la fase aguda de angina inestable o infarto del miocardio sin onda Q, fueron seleccionados aleatoriamente para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, una vez al día), 1 mg/kg de enoxaparina sódica en inyección subcutánea cada 12 horas, o heparina no fraccionada homogeneizada por administración intravenosa, ajustada con base en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los pacientes fueron tratados en ambiente hospitalario por un período mínimo de 2 y máximo de 8 días hasta estabilización clínica, procedimientos de revascularización o alta hospitalaria. A los pacientes se les acompañó por hasta 30 días. La enoxaparina sódica, en comparación con la heparina, disminuyó significativamente la incidencia de angina recurrente, infarto del miocardio y muerte, con reducción del riesgo relativo de 16.2% al día 14, manteniendo por un período mayor de 30 días. Además de esto, un número menor de pacientes del grupo tratado con enoxaparina sódica fue sometido a la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o revascularización quirúrgica (15.8% de reducción del riesgo relativo en el día 30).

INDICACIONES
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolismo pulmonar.
- Profilaxis del tromboembolismo venoso y recidivas asociadas a la cirugía ortopédica o a la cirugía general.
- Profilaxis del tromboembolismo venoso y recidivas en pacientes en cama, debido a enfermedades agudas incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de la angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q, cuando es administrado concomitantemente al ácido acetilsalicílico.

Contraindicaciones
- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina y sus derivados, inclusive otras heparinas de bajo peso molecular.
- Hipersensibilidad al alcohol bencílico, componente de la presentación en frasco multidosis.
- Hemorragias activas grandes y condiciones con alto riesgo de desarrollo de hemorragia incontrolable, incluyendo accidente vascular cerebral hemorrágico reciente.

MODO DE USAR Y CUIDADOS DE CONSERVACIÓN DESPUÉS DE ABIERTO
Ver inciso "INSTRUCCIONES DE USO".

POSOLOGÍA
1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recidivas y en la profilaxis del tromboembolismo pulmonar.
La posología de Vernoxa® (enoxaparina sódica) es determinada por la predisposición individual de ocurrir el tromboembolismo venoso en situaciones desencadenantes como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De esa manera, son considerados con *riesgo moderado* los individuos que presentan los siguientes factores predisponentes: mayores de 40 años, obesidad, varices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, terapia de estrógenos, puerperio, infecciones sistemáticas, entre otras. Son considerados como alto riesgo los individuos con historia de tromboembolismo venoso previo, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica de gran porte de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por Vía Subcutánea (ver inciso "INSTRUCCIONES DE USO")
Pacientes Quirúrgicos:
- En pacientes que presentan riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Vernoxa® (enoxaparina sódica) de 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con *alto riesgo* de tromboembolismo (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis del tromboembolismo se obtiene con inyección única subcutánea de Vernoxa® (enoxaparina sódica) 40 mg (0.4 mL correspondiendo a 4,000 U.I. anti-Xa/mL). La primera inyección debe ser aplicada 12 horas antes de la intervención. La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (en promedio, 7 a 10 días después de la intervención). Duración de tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolismo venoso y hasta la deambulación del paciente.
La administración única diaria de 40 mg de Vernoxa® (enoxaparina sódica) por más de 3 semanas más allá de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria), se comprobó que es benéfica en pacientes sometidos a la cirugía ortopédica.
Para recomendaciones especiales sobre el intervalo entre las dosificaciones para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea: (ver inciso "ADVERTENCIAS").

Pacientes Clínicos
La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrada por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, un mínimo, 6 días, debiendo continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

2. Prevención de la Coagulación del Circuito Extracorpóreo durante la Hemodiálisis
Para pacientes clínicos, la dosis recomendada es de: 1 mg/Kg de Vernoxa® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, en el inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparecimiento de anillos de fibrina o de una sesión más larga de lo normal, se debe administrar dosis complementaria de 0.5 a 1.0 mg/Kg de Vernoxa® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/Kg cuando el acceso vascular fuese doble (0.5 mg/Kg cuando el acceso vascular fuese simple).

3. Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda
La posología de Vernoxa® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1.5 mg/Kg, una vez al día o 1 mg/Kg, dos veces al día, administrada por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolismo complicado, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es generalmente prescrita por un período de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Vernoxa® (enoxaparina sódica) se debe mantener hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (2 a 3).

4. Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio sin Onda Q
La posología de Vernoxa® (enoxaparina sódica) recomendada es de 1 mg/kg cada 12 horas, por vía subcutánea, administrada concomitantemente con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg una vez al día). En estos pacientes, el tratamiento con Vernoxa® (enoxaparina sódica) debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y mantenerse hasta la estabilización clínica. La duración normal del tratamiento es de 2 a 8 días.

Poblaciones Especiales
Ancianos
No es necesario realizar ajuste posológico en ancianos, a menos que la función renal esté disminuida (ver incisos "Pacientes Ancianos", "FARMACOCINÉTICA").

Niños
La seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños aún no han sido establecidas.

Insuficiencia Renal
(Ver incisos "USO EN ANCIANOS", "NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO" y "PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS")

Insuficiencia Renal Grave: es necesario realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las tablas que aparecen a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina sódica es significantemente aumentada en esta población.

**Para uso terapé