



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 16 DE JUNIO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Andrey Forero Espinosa
Adriana Magally Monsalve Arias
Guillermo José Pérez Blanco

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ENOXANEXT - ENOXAPARINA SÓDICA

Expediente : 20198064
Radicado : 20211034792 / 20211079302 / 20211080559
Fecha : 26/04/2021
Interesado : Sanext Pharma Sourcing SAS

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sodica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV)), en particular cuando puede estar asociada con cirugía. Ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio, con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

Este medicamento no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad (alergia) a la enoxaparina, la heparina u otras heparinas de bajo peso molecular.
- Enfermedades graves de la coagulación
- Antecedentes personales de trombocitopenia (fuerte disminución del recuento de plaquetas) con enoxaparina o con otras heparinas.
- Úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica con posibilidades de sangrado.
- Endocarditis infecciosa aguda (inflamación del revestimiento interno del corazón), excepto cuando afecte un reemplazo de la válvula mecánica.

Este medicamento generalmente no se recomienda en los siguientes casos:

- Disfunción renal grave
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Hipertensión arterial no controlada
- En combinación con otros medicamentos (ver sección: Interacciones Medicamentosas).
- En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico.

Precauciones y advertencias:

No inyectar, vía intramuscular.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse indistintamente debido a que difieren en sus pesos moleculares, actividades Anti-Xa específicas y posología. Es absolutamente esencial prestar cuidadosa atención y adherirse al método específico de uso de cada producto. La enoxaparina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

- Anestesia epidural/raquídea:

Como ocurre con otros anticoagulantes, durante el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural, se han reportado casos de hematomas neuroaxiales. Estos pueden conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos es mayor

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes (ver: interacciones medicamentosas y otras formas de interacción). El riesgo también parece aumentar debido a las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas.

Cuando se planea utilizar o se utiliza anestesia/analgesia epidural o raquídea con enoxaparina, la colocación y retiro del catéter se realiza mejor antes de la administración de la enoxaparina. De lo contrario, debe realizarse cuando la actividad anticoagulante de la enoxaparina es baja. Si un catéter permanente permanece en el lugar por más de 24 horas después de la cirugía, el momento del retiro del catéter es extremadamente importante: debe retirarse 24 horas después de la dosis más reciente de enoxaparina sódica. La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica no debe administrarse antes de las 2 horas después del retiro del catéter. Se requiere estricta vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente. Si se sospechan signos de hematoma neuroaxial es necesario el diagnóstico y tratamiento urgentes, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Este medicamento debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

Nunca se debe interrumpir el tratamiento sin consultar al médico.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (TIH) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. la enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

En mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. en un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes postcomercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pruebas de laboratorio

En las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPA y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

- Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

- Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa. En hiperpotasemia las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones De Utilización:

Se debe observar cuidadosamente el procedimiento de inyección de enoxaparina. El monitoreo de los niveles de recuento de plaquetas es necesario independientemente de la indicación terapéutica y de la dosis administrada. Se recomienda que el recuento de plaquetas se determine antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Debe interrumpirse el tratamiento si se observa una disminución significativa del recuento de plaquetas (de 30 a 50% del recuento inicial). La enoxaparina debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia renal o hepática, antecedentes de úlcera péptica o lesiones orgánicas con posibilidad de sangrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía diabética, cirugía neurológica u oftalmológica reciente y en caso de anestesia epidural/raquídea.

En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo.

La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos

- Trastornos vasculares: Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.
- Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad). Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*. Raras: lesión hepática colestásica*.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: urticaria, prurito, eritema. Poco frecuentes: dermatitis bullosa. Raras: alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas) Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción), Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.
- Exploraciones complementarias. Raras: Hiperpotasemia*

Interacciones:

Incompatibilidades inyección subcutánea: no se mezcle con otros productos. Inyección intravenosa (bolo) (para indicación imest solamente): enoxaparina sódica se puede administrar en forma segura con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua. embarazo y lactancia dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa. como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia (ver: mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Subcutánea, Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

1 mg (0,01 mL) de enoxaparina corresponde aproximadamente a 100 UI de anti-Xa. La enoxaparina debe inyectarse por vía subcutánea profunda para tratamiento profiláctico o terapéutico y por vía intravascular durante la hemodiálisis.

No inyectar por vía intramuscular.

- Técnica de inyección subcutánea:

Las jeringas prellenadas están listas para usar. La burbuja de aire de la jeringa no debe expelerse antes de la inyección. La inyección subcutánea debe administrarse preferiblemente con el paciente acostado. La enoxaparina se administra en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre el lado derecho y el izquierdo. La inyección como tal consiste en introducir la aguja perpendicularmente y no tangencialmente, en toda su longitud, dentro de un pliegue cutáneo formado entre los dedos índice y pulgar. El pliegue debe mantenerse durante toda la inyección.

- Profilaxis de la trombosis venosa:

En cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan alto riesgo tromboembólico, la dosis recomendada es 20 mg (0,2 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía con alto riesgo de tromboembolismo (cirugía de cadera y rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser 40 mg (0,4 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe administrarse aproximadamente 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Podría considerarse una dosis profiláctica mayor cuando aumente el riesgo de tromboembolismo debido al tipo de cirugía y/o a los antecedentes del paciente.

El tratamiento con enoxaparina generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días.

En ciertos casos, puede ser apropiado un tratamiento más prolongado que deberá continuar administrándose mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente deambule.

- Prevención de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es 1 mg/kg. La enoxaparina debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión de 4 horas; en caso de encontrarse anillos de fibrina, podría administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda establecida:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder 10 días.

- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe prescribirse por un período de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. La enoxaparina debe coadministrarse con aspirina (100 a 325 mg diarios vía oral).

- Adultos mayores: no se requiere ajuste de la dosis durante el tratamiento profiláctico. Durante el tratamiento terapéutico se recomienda la medición de la actividad Anti-Xa.
- Niños: no se recomienda la enoxaparina en niños.
- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste a dosis profilácticas. A dosis terapéuticas es necesario el ajuste de la dosis y el monitoreo de la actividad Anti-Xa.
- Pacientes con peso menor a 40 kg y mayor a 100 kg: es necesaria una estricta vigilancia clínica con el fin de ajustar la dosis si se requiere. En todos los casos se debe seguir estrictamente la prescripción médica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211034792
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211034792

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos-PGR, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Así mismo, debe corregir las vías de administración en el sentido de retirar la vía intramuscular. En consecuencia, debe allegar el inserto, información para prescribir y el “Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos”- ASS-RSA-FM110 ajustados.

Finalmente, debe allegar PSUR.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. ADRENALINA 1 MG / ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20036851
Radicado : 20211069602
Fecha : 13/04/2021
Interesado : Laboratorios Ryan De Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ampolleta contiene 1 mg de Adrenalina

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Broncodilatador, tratamiento shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, hipersensibilidad a los simpaticomiméticos, hipertiroidismo, shock durante la anestesia con hidrocarburos halogenados o ciclopropano, pacientes con daño cerebral. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, arritmia o taquicardia, trastornos vasculares oclusivos, hipertensión, anemias, angina de pecho, diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado. Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20211069602

Nuevas indicaciones:

- i. Broncodilatador
- ii. Tratamiento del shock anafiláctico
- iii. Reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos.
- iv. Paro cardíaco cuando han fallado las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica

Nueva dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración Adrenalina 1 mg/ml Solución Inyectable puede administrarse por vía intramuscular (IM), subcutánea, intravenosa (IV) y, en casos de extrema gravedad y si la vía intravenosa no es practicable, por vía intracardiaca. La utilización de las vías intravenosa e intracardiaca debe ser a nivel hospitalario, previa dilución de la solución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y bajo monitorización cardíaca. Adrenalina 1 mg/ml será administrada por personal sanitario: Debe ser diluida previamente a su administración IV o intracardiaca en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% glucosa, glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000. Para evitar la degradación por la luz o la oxidación se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. La posología y la vía de administración dependen del diagnóstico y la situación clínica de los pacientes. En situación de emergencia debe utilizarse una vía de absorción rápida. Ataques agudos de asma, reacciones alérgicas y shock anafiláctico La dosis usual para el tratamiento de los ataques agudos de asma y las reacciones alérgicas en adultos es de 0,3-0,5 mg (0,3- 0,5 ml) por vía IM o subcutánea, siendo la vía IM más rápida y efectiva. En caso de shock anafiláctico debe utilizarse la vía IM o, en casos muy graves y a nivel hospitalario, la vía IV. Si es necesario, se puede repetir

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración a los 15-20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. En situaciones graves se puede aumentar la dosis hasta 1 mg (1 ml). En pacientes ancianos las dosis indicadas son las mismas que para los adultos, aunque teniendo especial precaución.

La dosis usual para los niños es 0,01 mg (0,01 ml) por kg de peso corporal por vía IM o subcutánea hasta una dosis máxima de 0,5 mg (0,5 ml). Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15-20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. Paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar En el tratamiento del paro cardíaco y la reanimación cardiopulmonar la dosis recomendada de epinefrina (adrenalina) es de 1 mg por vía IV, que debe administrarse previa dilución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa al 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000 y que puede ser repetida cada 3 - 5 minutos tantas veces como sea necesario. En niños la dosis estándar es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5 minutos si es preciso.

Cuando la vía intravenosa no sea practicable, puede utilizarse la vía intracardiaca (utilizando la misma solución diluida). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta vía presenta riesgos importantes y que sólo debe ser utilizada si la vía intravenosa es inaccesible de forma persistente. Debe utilizarse la dosis menor que produzca alivio. Para el ataque de asma agudo las dosis bajas que se administren al principio son más eficaces que dosis mayores administradas después. En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo, en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento. Vía de administración: La adrenalina puede administrarse por vía intramuscular (IM), subcutánea, intravenosa (IV) y, en casos de extrema gravedad y si la vía intravenosa no es practicable, por vía intracardiaca. La utilización de las vías intravenosa e intracardiaca en lo posible debe ser a nivel hospitalario, previa dilución de la solución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y bajo monitorización cardíaca. La adrenalina será administrada por personal sanitario:

Debe ser diluida previamente a su administración IV o intracardiaca en agua para preparaciones inyectables, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% glucosa, glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000. Para evitar la degradación por la luz o la oxidación se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.

Nuevas contraindicaciones:

- No debe administrarse Adrenalina mg/mL Solución Inyectable si el paciente presenta hipersensibilidad a la epinefrina (adrenalina), a los simpaticomiméticos o a cualquier componente de la formulación.
- El empleo de adrenalina está generalmente contraindicado en casos de hipertiroidismo y cuando existe hipertensión arterial grave ya que estos pacientes son más susceptibles a los efectos adversos de este medicamento. Debe evitarse el uso en pacientes con feocromocitoma, ya que pueden desarrollar hipertensión severa.
- También está contraindicada en pacientes con lesiones orgánicas cerebrales, como arteriosclerosis cerebral y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.
- Debe evitarse la administración de adrenalina de forma conjunta con la anestesia con hidrocarburos halogenados (cloroformo, tricloroetileno) o ciclopropano.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe utilizarse con extrema precaución con otros anestésicos hidrocarburos halogenados, como el halotano. La combinación con este medicamento puede provocar arritmias graves.

- La administración de adrenalina está contraindicada durante el parto. Durante el último mes de gestación y en el momento del parto, adrenalina inhibe el tono uterino y las contracciones.

- Sin embargo, en situaciones de extrema gravedad no existen contraindicaciones absolutas

Nuevas precauciones y advertencias:

En pacientes con insuficiencia o dilatación cardíaca, insuficiencia coronaria y en la mayoría de los pacientes con arritmias cardíacas, ya que se aumentaría más la necesidad de oxígeno del miocardio. El contenido de metabisulfito puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes asmáticos.

La administración de adrenalina requiere una estrecha monitorización cardiovascular y, si es posible, una monitorización electrocardiográfica. Cualquier administración intravenosa de epinefrina puede causar alteraciones del ritmo ventricular con riesgo de fibrilación ventricular que a veces es letal, así como elevaciones de la presión arterial. La administración de este medicamento debe realizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular y en pacientes con enfermedad cardíaca como angina de pecho o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y con dificultad urinaria debido a hipertrofia prostática.

El efecto hipokalémico de la epinefrina (adrenalina) puede verse potenciado por otros fármacos causantes de las pérdidas de potasio, como los corticosteroides, diuréticos, aminofilina o teofilina, por lo que es conveniente realizar controles periódicos. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos. En pacientes diabéticos deben vigilarse las dosis y tener especial precaución por las posibles reacciones adversas que puedan aparecer, sobre todo las relacionadas con alteraciones metabólicas.

Se recomienda especial precaución en pacientes ancianos por ser más propensos a los efectos adversos de este medicamento. La administración repetida de inyecciones locales puede originar necrosis en el lugar de inyección debido a la vasoconstricción vascular.

Los puntos de inyección deben alternarse. No se debe aplicar la inyección intramuscular de este medicamento en los glúteos ya que producir gangrena gaseosa. Por sus propiedades vasoconstrictoras tampoco debe administrarse en zonas periféricas del organismo, como dedos de manos y pies ya que puede producir necrosis.

En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo, en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento. La epinefrina (adrenalina) es una sustancia que puede dar positivo en un control antidopaje, y cuya utilización se considera prohibida en competición.

No obstante, se permite el uso de adrenalina cuando se administre asociada a anestésicos locales, o en preparados de uso local, como por ejemplo, por vía nasal u oftalmológica”

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más comunes son trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso, que se presentan hasta en un 10% de los pacientes. Hay que tener en cuenta que la aparición y severidad de estas reacciones está en función de la vía de administración, siendo las vías subcutánea e intramuscular las de menor incidencia en comparación con las vías intravenosa e intracardiaca. - Frecuentes ($\geq 1/100$,

Nuevas interacciones:

- Bloqueantes adrenérgicos: Existe antagonismo con la adrenalina de manera que no deben administrarse conjuntamente, salvo en el caso de intoxicación por adrenalina. La administración concomitante de adrenalina y β -bloqueantes, como el propranolol, provoca una elevación de la presión arterial debido a la vasoconstricción, seguida de bradicardia refleja y, ocasionalmente, arritmias. El efecto broncodilatador también se inhibe. En cambio, tras la administración de β -bloqueantes cardiosselectivos, como el metoprolol, la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se modifican mínimamente. Dosis bajas de β -bloqueantes cardiosselectivos no parecen interferir en la broncodilatación provocada por la adrenalina, aunque el efecto a dosis mayores no se ha establecido. Las fenotiazinas bloquean los receptores alfaadrenérgicos.

La adrenalina no debe usarse para contrarrestar el colapso circulatorio o la hipotensión causada por las fenotiazinas; Una reversión de los efectos presores de la adrenalina puede provocar una disminución adicional de la presión arterial.

- Anestésicos generales, como cloroformo, halotano o ciclopropano: Estos anestésicos pueden sensibilizar el tejido miocárdico. Este aumento en la irritabilidad cardíaca puede resultar en la aparición de arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular.

- Cardiotónicos: La administración junto con los glucósidos digitálicos aumenta la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares por suma de acciones. Además, la adrenalina tiene un efecto hipokalémico que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos.

- Medicamentos que producen pérdida de potasio incluidos corticosteroides, diuréticos que disminuyen el potasio, aminofilina o teofilina. Existe una potenciación del efecto hipokalémico de adrenalina por lo que se recomienda que los pacientes tengan monitorizadas sus concentraciones plasmáticas de potasio.

- Antidepresivos: Se refieren esencialmente a los antidepresivos tricíclicos, que disminuyen la recaptación de adrenalina en las terminaciones adrenérgicas, con intensa respuesta presora.

- Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT): La adrenalina se metaboliza en una proporción importante con intervención de la enzima catecol-O-metiltransferasa o COMT. La asociación de adrenalina y un inhibidor de la COMT puede potenciar los efectos cronotrópicos y arritmogénicos de la adrenalina.

- Guanitidina: La combinación de guanitidina y adrenalina puede producir una severa reacción hipertensiva. Si es posible, debe evitarse su administración conjunta. Sin embargo, si se usan de forma concomitante, debe monitorizarse la presión arterial.

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): La MAO metaboliza la adrenalina, inactivándola. Sin embargo, los IMAO no potencian de forma marcada los efectos de la adrenalina. A pesar de ello, no es aconsejable administrar conjuntamente inhibidores de la monoaminoxidasa y adrenalina.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipoglucemiantes: Existe antagonismo con respecto a la adrenalina, que produce hiperglucemia, por lo que se requieren dosis mayores de insulina o de los hipoglucemiantes sintéticos.

- Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: Se debe tener en cuenta que la epinefrina (adrenalina) puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento de glucosa, falso aumento en los valores de bilirrubina, aumento del colesterol, aumento del ácido láctico (en forma de lactato) y del ácido úrico (urato) –posiblemente por vasoconstricción eferente a nivel renal- y reducción de insulina. Aunque los incrementos en la concentración del ácido láctico son generalmente pequeños, sobredosis de adrenalina pueden estar asociadas con acidosis láctica. Por otra parte, la adrenalina se metaboliza en un 40% aproximadamente a ácido vanililmandélico, por lo que si se administra adrenalina la excreción urinaria de ácido vanililmandélico aumenta. Tras la administración de adrenalina, la determinación en orina de catecolaminas también se verá alterada.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea, Intramuscular, Intracardiaca

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20211069602

Nuevas indicaciones:

i. Broncodilatador

ii. Tratamiento del shock anafiláctico

iii. Reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos.

iv. Paro cardíaco cuando han fallado las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica

Nueva dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración Adrenalina 1 mg/ml Solución Inyectable puede administrarse por vía intramuscular (IM), subcutánea, intravenosa (IV) y, en casos de extrema gravedad y si la vía intravenosa no es practicable, por vía intracardiaca. La utilización de las vías intravenosa e intracardiaca debe ser a nivel hospitalario, previa dilución de la solución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y bajo monitorización cardíaca. Adrenalina 1 mg/ml será administrada por personal sanitario: Debe ser diluida previamente a su administración IV o intracardiaca en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% glucosa, glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000. Para evitar la degradación por la luz o la oxidación se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. La posología y la vía de administración dependen del diagnóstico y la situación clínica de los pacientes. En situación de emergencia debe utilizarse una vía de absorción rápida. Ataques agudos de asma, reacciones alérgicas y shock anafiláctico La dosis

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usual para el tratamiento de los ataques agudos de asma y las reacciones alérgicas en adultos es de 0,3-0,5 mg (0,3- 0,5 ml) por vía IM o subcutánea, siendo la vía IM más rápida y efectiva. En caso de shock anafiláctico debe utilizarse la vía IM o, en casos muy graves y a nivel hospitalario, la vía IV. Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15-20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. En situaciones graves se puede aumentar la dosis hasta 1 mg (1 ml). En pacientes ancianos las dosis indicadas son las mismas que para los adultos, aunque teniendo especial precaución.

La dosis usual para los niños es 0,01 mg (0,01 ml) por kg de peso corporal por vía IM o subcutánea hasta una dosis máxima de 0,5 mg (0,5 ml). Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15-20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. Paro cardíaco y reanimación cardiopulmonar En el tratamiento del paro cardíaco y la reanimación cardiopulmonar la dosis recomendada de epinefrina (adrenalina) es de 1 mg por vía IV, que debe administrarse previa dilución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa al 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000 y que puede ser repetida cada 3 - 5 minutos tantas veces como sea necesario. En niños la dosis estándar es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5 minutos si es preciso.

Cuando la vía intravenosa no sea practicable, puede utilizarse la vía intracardiaca (utilizando la misma solución diluida). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta vía presenta riesgos importantes y que sólo debe ser utilizada si la vía intravenosa es inaccesible de forma persistente. Debe utilizarse la dosis menor que produzca alivio. Para el ataque de asma agudo las dosis bajas que se administren al principio son más eficaces que dosis mayores administradas después. En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo, en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento. Vía de administración: La adrenalina puede administrarse por vía intramuscular (IM), subcutánea, intravenosa (IV) y, en casos de extrema gravedad y si la vía intravenosa no es practicable, por vía intracardiaca. La utilización de las vías intravenosa e intracardiaca en lo posible debe ser a nivel hospitalario, previa dilución de la solución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y bajo monitorización cardíaca. La adrenalina será administrada por personal sanitario:

Debe ser diluida previamente a su administración IV o intracardiaca en agua para preparaciones inyectables, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa 5% glucosa, glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000. Para evitar la degradación por la luz o la oxidación se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.

Nuevas contraindicaciones:

- No debe administrarse Adrenalina mg/mL Solución Inyectable si el paciente presenta hipersensibilidad a la epinefrina (adrenalina), a los simpaticomiméticos o a cualquier componente de la formulación.
- El empleo de adrenalina está generalmente contraindicado en casos de hipertiroidismo y cuando existe hipertensión arterial grave ya que estos pacientes son más susceptibles a los efectos adversos de este medicamento. Debe evitarse el uso en pacientes con feocromocitoma, ya que pueden desarrollar hipertensión severa.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- También está contraindicada en pacientes con lesiones orgánicas cerebrales, como arteriosclerosis cerebral y en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

- Debe evitarse la administración de adrenalina de forma conjunta con la anestesia con hidrocarburos halogenados (cloroformo, tricloroetileno) o ciclopropano.

Debe utilizarse con extrema precaución con otros anestésicos hidrocarburos halogenados, como el halotano. La combinación con este medicamento puede provocar arritmias graves.

- La administración de adrenalina está contraindicada durante el parto. Durante el último mes de gestación y en el momento del parto, adrenalina inhibe el tono uterino y las contracciones.

- Sin embargo, en situaciones de extrema gravedad no existen contraindicaciones absolutas

Nuevas precauciones y advertencias:

En pacientes con insuficiencia o dilatación cardíaca, insuficiencia coronaria y en la mayoría de los pacientes con arritmias cardíacas, ya que se aumentaría más la necesidad de oxígeno del miocardio. El contenido de metabisulfito puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes asmáticos.

La administración de adrenalina requiere una estrecha monitorización cardiovascular y, si es posible, una monitorización electrocardiográfica. Cualquier administración intravenosa de epinefrina puede causar alteraciones del ritmo ventricular con riesgo de fibrilación ventricular que a veces es letal, así como elevaciones de la presión arterial. La administración de este medicamento debe realizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular y en pacientes con enfermedad cardíaca como angina de pecho o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y con dificultad urinaria debido a hipertrofia prostática.

El efecto hipokalémico de la epinefrina (adrenalina) puede verse potenciado por otros fármacos causantes de las pérdidas de potasio, como los corticosteroides, diuréticos, aminofilina o teofilina, por lo que es conveniente realizar controles periódicos. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos. En pacientes diabéticos deben vigilarse las dosis y tener especial precaución por las posibles reacciones adversas que puedan aparecer, sobre todo las relacionadas con alteraciones metabólicas.

Se recomienda especial precaución en pacientes ancianos por ser más propensos a los efectos adversos de este medicamento. La administración repetida de inyecciones locales puede originar necrosis en el lugar de inyección debido a la vasoconstricción vascular.

Los puntos de inyección deben alternarse. No se debe aplicar la inyección intramuscular de este medicamento en los glúteos ya que producir gangrena gaseosa. Por sus propiedades vasoconstrictoras tampoco debe administrarse en zonas periféricas del organismo, como dedos de manos y pies ya que puede producir necrosis.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo, en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento. La epinefrina (adrenalina) es una sustancia que puede dar positivo en un control antidopaje, y cuya utilización se considera prohibida en competición.

No obstante, se permite el uso de adrenalina cuando se administre asociada a anestésicos locales, o en preparados de uso local, como por ejemplo, por vía nasal u oftalmológica”

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes son trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso, que se presentan hasta en un 10% de los pacientes. Hay que tener en cuenta que la aparición y severidad de estas reacciones está en función de la vía de administración, siendo las vías subcutánea e intramuscular las de menor incidencia en comparación con las vías intravenosa e intracardiaca. - Frecuentes ($\geq 1/100$,

Nuevas interacciones:

- Bloqueantes adrenérgicos: Existe antagonismo con la adrenalina de manera que no deben administrarse conjuntamente, salvo en el caso de intoxicación por adrenalina. La administración concomitante de adrenalina y β -bloqueantes, como el propranolol, provoca una elevación de la presión arterial debido a la vasoconstricción, seguida de bradicardia refleja y, ocasionalmente, arritmias. El efecto broncodilatador también se inhibe. En cambio, tras la administración de β -bloqueantes cardiosselectivos, como el metoprolol, la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se modifican mínimamente. Dosis bajas de β - bloqueantes cardiosselectivos no parecen interferir en la broncodilatación provocada por la adrenalina, aunque el efecto a dosis mayores no se ha establecido. Las fenotiazinas bloquean los receptores alfaadrenérgicos.

La adrenalina no debe usarse para contrarrestar el colapso circulatorio o la hipotensión causada por las fenotiazinas; Una reversión de los efectos presores de la adrenalina puede provocar una disminución adicional de la presión arterial.

- Anestésicos generales, como cloroformo, halotano o ciclopropano: Estos anestésicos pueden sensibilizar el tejido miocárdico. Este aumento en la irritabilidad cardíaca puede resultar en la aparición de arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular.

- Cardiotónicos: La administración junto con los glucósidos digitálicos aumenta la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares por suma de acciones. Además, la adrenalina tiene un efecto hipokalémico que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos.

- Medicamentos que producen pérdida de potasio incluidos corticosteroides, diuréticos que disminuyen el potasio, aminofilina o teofilina. Existe una potenciación del efecto hipokalémico de adrenalina por lo que se recomienda que los pacientes tengan monitorizadas sus concentraciones plásmáticas de potasio.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Antidepresivos:** Se refieren esencialmente a los antidepresivos tricíclicos, que disminuyen la recaptación de adrenalina en las terminaciones adrenérgicas, con intensa respuesta presora.
- **Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT):** La adrenalina se metaboliza en una proporción importante con intervención de la enzima catecol-O- metiltransferasa o COMT. La asociación de adrenalina y un inhibidor de la COMT puede potenciar los efectos cronotrópicos y arritmogénicos de la adrenalina.
- **Guanitidina:** La combinación de guanitidina y adrenalina puede producir una severa reacción hipertensiva. Si es posible, debe evitarse su administración conjunta. Sin embargo, si se usan de forma concomitante, debe monitorizarse la presión arterial.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** La MAO metaboliza la adrenalina, inactivándola. Sin embargo, los IMAO no potencian de forma marcada los efectos de la adrenalina. A pesar de ello, no es aconsejable administrar conjuntamente inhibidores de la monoaminoxidasa y adrenalina.
- **Hipoglucemiantes:** Existe antagonismo con respecto a la adrenalina, que produce hiperglucemia, por lo que se requieren dosis mayores de insulina o de los hipoglucemiantes sintéticos.
- **Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio:** Se debe tener en cuenta que la epinefrina (adrenalina) puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento de glucosa, falso aumento en los valores de bilirrubina, aumento del colesterol, aumento del ácido láctico (en forma de lactato) y del ácido úrico (urato) –posiblemente por vasoconstricción eferente a nivel renal- y reducción de insulina. Aunque los incrementos en la concentración del ácido láctico son generalmente pequeños, sobredosis de adrenalina pueden estar asociadas con acidosis láctica. Por otra parte, la adrenalina se metaboliza en un 40% aproximadamente a ácido vanililmandélico, por lo que si se administra adrenalina la excreción urinaria de ácido vanililmandélico aumenta. Tras la administración de adrenalina, la determinación en orina de catecolaminas también se verá alterada.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea, Intramuscular, Intracardiaca

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 CLEXANE INYECTABLE 40 mg/0,4 mL

Expediente : 36241
Radicado : 20201109980 / 20211035211
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición: Cada 0,4 mL contiene 40 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

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

Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.

Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: Hipersensibilidad al metabisulfito de sodio.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: Hipersensibilidad al alcohol bencílico.

Precauciones y advertencias:

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene metabisulfito de sodio como conservante y puede causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anestesia Espinal/Epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE. El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento. La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial.

Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después del retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable.

Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (Ver Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones

No se administre por la vía Intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- Deterioro de la hemostasia,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- Hipertensión arterial severa no controlada,
- Retinopatía diabética,
- Cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas.

Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragia en ancianos

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia.

Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ($< 45\text{kg}$) y hombres de bajo peso corporal ($< 57\text{kg}$), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con Heparinas de Bajo Peso Molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Reacciones adversas:

Enoxaparina ha sido evaluada en más de 15.000 pacientes, los cuales recibieron el medicamento en estudios clínicos. De estos, 1.776 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen de Clexane® (Enoxaparina sódica) administrado durante estos estudios clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg/día SC para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía o en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/Kg SC cada 12 horas o 1,5 mg/Kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q, la dosis fue 1 mg/Kg SC cada 12 horas y en los estudios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento con Clexane® (enoxaparina sódica) fue un bolo de 30 mg IV, seguido por 1 mg/Kg SC cada 12 horas.

Las frecuencias fueron definidas como se explica a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), o no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas post comercialización son asignadas al grupo de las reacciones adversas no conocidas.

Hemorragias

En los estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹) Algunos de estos casos fueron fatales.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas con tendencia al sangrado, procedimientos invasivos o uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP-	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
Trastornos vasculares	Muy común : Hemorragia* Raro: Hemorragia Retroperitoneal	Común: Hemorragia*	Muy común: Hemorragia* No Común : Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	Común : Hemorragia* Raro: hemorragia retroperitoneal	Común: Hemorragia* No Común: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

*Tales como hematomas, equimosis diferentes al del sitio de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y Trombocitosis

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes Médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EPEP	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común : Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia*	Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia	Común: Trombocitosis* Trombocitopenia Muy raro: Trombocitopenia Inmunoalérgica

*incremento plaquetario > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmune	Común: Reacciones alérgicas Raro: Reacción anafiláctica/Reacción anafilactoide (Ver experiencia post mercadeo)
Trastornos hepatobiliares	Muy común: Elevación de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: Urticaria, prurito, eritema, No común: dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de la aplicación	Común: Hematoma del sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, otras reacciones del sitio de la inyección* No común: Irritación local, necrosis de piel en el sitio de la inyección
Investigaciones	Raro: Hiperpotasemia

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de Clexane®, son eventos derivados de reportes espontáneos y por lo tanto su frecuencia es no conocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

- reacción anafiláctica /anafilactoide incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso central:

- cefalea

Trastornos vasculares:

- se han reportado casos de hematoma espinal, o hematoma neuroaxial, por el uso concomitante de enoxaparina con anestesia espinal o epidural, o punciones espinales, que pueden resultar en varios grados de daño neurológico incluyendo parálisis de largo plazo o permanente (ver anestesia espinal/epidural).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

- Anemia Hemorrágica
- Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, y en algunos casos trombosis complicada con infartos de diferentes órganos o isquemia de extremidades
- Eosinofilia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Vasculitis cutánea, necrosis de piel usualmente en el sitio de la inyección (este fenómeno suele ser precedido por púrpura o placas eritematosas, infiltrado y dolor). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser discontinuado.
- Nódulos en el sitio de la inyección: (Nódulos inflamatorios, los cuales no eran quistes con contenido de enoxaparina). Estos quistes se resolvieron pocos días después y no deben ser causa de discontinuación del tratamiento.
- Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica

Trastornos Músculo-esqueléticas y de tejido conectivo

- Osteoporosis posterior a terapias a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la discontinuación de los agentes que afectan la hemostasia antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicamentos tales como: salicilatos sistémicos; ácido acetilsalicílico y AINEs como ketorolaco; dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel; glucocorticoides sistémicos; agentes trombolíticos y anticoagulantes; otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. Si la combinación con estos agentes está indicada, enoxaparina sódica se debe usar bajo cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio cuando sea apropiado.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General

Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

La duración y la dosis de la terapia TM se basan en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico para pacientes individuales puede estimarse utilizando modelos de estratificación de riesgo validados.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una trombopprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una trombopprofilaxis de hasta 4 semanas.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC

se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T	
Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. (Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T	
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. (Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	1 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderado:

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene alcohol bencílico como conservante y no debe usarse en neonatos. La administración de medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante a los recién nacidos prematuros se ha asociado con un "síndrome de jadeo" mortal.

Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes).

Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada.

Insuficiencia hepática:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Anestesia espinal/epidural:

Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016609 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201109980
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201109980

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada 0,4 mL contiene 40 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

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

Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.

Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: Hipersensibilidad al metabisulfito de sodio.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: Hipersensibilidad al alcohol bencílico.

Precauciones y advertencias:

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene metabisulfito de sodio como conservante y puede causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.

- Anestesia Espinal/Epidural

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE. El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento. La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial.

Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después del retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes

con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable.

Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (Ver Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones

No se administre por la vía Intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- Deterioro de la hemostasia,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- Hipertensión arterial severa no controlada,
- Retinopatía diabética,
- Cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas.

Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragia en ancianos

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia.

Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ($<45\text{kg}$) y hombres de bajo peso corporal ($<57\text{kg}$), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} >30\text{ kg/m}^2$) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con Heparinas de Bajo Peso Molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5° y el 21° días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Reacciones adversas:

Enoxaparina ha sido evaluada en más de 15.000 pacientes, los cuales recibieron el medicamento en estudios clínicos. De estos, 1.776 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen de Clexane® (Enoxaparina sódica) administrado durante estos estudios clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg/día SC para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía o en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/Kg SC cada 12 horas o 1,5 mg/Kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q, la dosis fue 1 mg/Kg SC cada 12 horas y en los estudios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento con Clexane® (enoxaparina sódica) fue un bolo de 30 mg IV, seguido por 1 mg/Kg SC cada 12 horas.

Las frecuencias fueron definidas como se explica a continuación: muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a < 1/10); no común (≥ 1/1000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raros (< 1/10.000), o no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas post comercialización son asignadas al grupo de las reacciones adversas no conocidas.

Hemorragias

En los estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos1) Algunos de estos casos fueron fatales.

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas con tendencia al sangrado, procedimientos invasivos o uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP-	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
Trastornos vasculares	Muy común : Hemorragia* Raro: Hemorragia Retroperitoneal	Común: Hemorragia*	Muy común: Hemorragia* No Común : Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	Común : Hemorragia* Raro: hemorragia retroperitoneal	Común: Hemorragia* No Común: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

*Tales como hematomas, equimosis diferentes al del sitio de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia y Trombocitosis

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes Médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EPEP	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común : Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia*	Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	No Común: Trombocitopenia	Común: Trombocitosis* Trombocitopenia Muy raro: Trombocitopenia Inmunológica

*Incremento plaquetario > 400 G/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmune	Común: Reacciones alérgicas Raro: Reacción anafiláctica/Reacción anafilactoide (Ver experiencia post mercadeo)
Trastornos hepatobiliares	Muy común: Elevación de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: Urticaria, prurito, eritema, No común: dermatitis bulosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de la aplicación	Común: Hematoma del sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, otras reacciones del sitio de la inyección* No común: Irritación local, necrosis de piel en el sitio de la inyección
Investigaciones	Raro: Hiperpotasemia

Experiencia post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de Clexane®, son eventos derivados de reportes espontáneos y por lo tanto su frecuencia es no conocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

- reacción anafiláctica /anafilactoide incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso central:

- cefalea

Trastornos vasculares:

- se han reportado casos de hematoma espinal, o hematoma neuroaxial, por el uso concomitante de enoxaparina con anestesia espinal o epidural, o punciones espinales, que pueden resultar en varios grados de daño neurológico incluyendo parálisis de largo plazo o permanente (ver anestesia espinal/epidural).

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

- Anemia Hemorrágica

- Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, y en algunos casos trombosis complicada con infartos de diferentes órganos o isquemia de extremidades

- Eosinofilia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Vasculitis cutánea, necrosis de piel usualmente en el sitio de la inyección (este fenómeno suele ser precedido por púrpura o placas eritematosas, infiltrado y dolor). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser discontinuado.

- Nódulos en el sitio de la inyección: (Nódulos inflamatorios, los cuales no eran quistes con contenido de enoxaparina). Estos quistes se resolvieron pocos días después y no deben ser causa de discontinuación del tratamiento.

- Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular

- Lesión hepática colestásica

Trastornos Músculo-esqueléticas y de tejido conectivo

- Osteoporosis posterior a terapias a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones

Se recomienda la discontinuación de los agentes que afectan la hemostasia antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicamentos tales como: salicilatos sistémicos; ácido acetilsalicílico y AINEs como ketorolaco; dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel; glucocorticoides sistémicos; agentes trombolíticos y anticoagulantes; otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. Si la combinación con estos agentes está indicada, enoxaparina sódica se debe usar bajo cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio cuando sea apropiado.

Vía de administración: subcutánea, intravenosa, intraarterial

Dosificación y Grupo etario:

General

Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

Acta No. 11 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración y la dosis de la terapia TM se basan en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico para pacientes individuales puede estimarse utilizando modelos de estratificación de riesgo validados.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una trombopprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una trombopprofilaxis de hasta 4 semanas.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T	
Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. (Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T	
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. (Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	1 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderado:

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene alcohol bencílico como conservante y no debe usarse en neonatos. La administración de medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante a los recién nacidos prematuros se ha asociado con un "síndrome de jadeo" mortal.

Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes).

Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada.

Insuficiencia hepática:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.



Anestesia espinal/epidural:

Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto CCDS v13 e información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201109980

De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.4 del plan de gestión de riesgo-PGR, se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2. LANTUS® 100 U / ML

Expediente : 19914262
Radicado : 20211074493
Fecha : 19/04/2021
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada ml contiene 3,6378 mg de la sustancia activa Insulina Glargina, que corresponden a 100 U

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

Lantus® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a seguir en caso

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

· Hipoglucemia:

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como en los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- en quienes el control glucémico se mejora notablemente
- en quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- en pacientes ancianos
- en quienes presentan neuropatía autonómica
- en pacientes con larga historia de diabetes
- en pacientes con enfermedad psiquiátrica
- en pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos.

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia. Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- cambio en el área de la inyección
- incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- inadecuada ingesta de alimentos

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- consumo de alcohol
- ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

· Enfermedades intercurrentes:

las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

Reacciones adversas:

- Hipoglucemia:

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- Ojos:

Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinos. Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria.

- Lipodistrofia:

Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron lantus®, se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. La rotación continua del sitio de

Acta No. 11 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o a prevenir estas reacciones.

- Sitio de la inyección y reacciones alérgicas:

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron lantus®, se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación.

La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas. Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

- Otras reacciones:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina.

En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad es similar que el perfil de seguridad para pacientes > 18 años. No hay datos de seguridad de estudios clínicos disponibles en pacientes menores de 2 años.

Interacciones:

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Lantus® y, particularmente un monitoreo riguroso.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto reductor de la glucosa en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, y antibióticos sulfonamídicos.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden disminuir el efecto reductor de la glucosa en sangre: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos, (como, por ejemplo, adrenalina, salbutamol o terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, estrógenos y progestágenos (como, por ejemplo, en los anticonceptivos orales), somatropina, hormonas tiroideas, inhibidores de proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (como, por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Adultos, Adolescentes Y Niños Mayores De 2 Años

Dosis Inicial: En un estudio clínico con pacientes diabéticos tipo 2 en los cuales se añadió Lantus® a la terapia oral antidiabética, la terapia combinada se inició con una dosis de 10 U de insulina glargina una vez al día y se continuó titulando la dosis de acuerdo a los requerimientos individuales de cada paciente.

Dosis de mantenimiento: individualizada según los requerimientos del paciente.

Lantus® es una insulina análoga, de acción prolongada y que debe ser administrada por vía subcutánea una vez al día, en cualquier momento del día, pero siempre a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa en sangre, la dosis de insulina glargina y el tiempo de administración de la medicación antidiabética, deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste en la dosis, por ejemplo, si hay cambios en el peso o en el estilo de vida del paciente, cambios en el momento de administración, en la dosis de insulina o en otras circunstancias que originen un incremento en la susceptibilidad a la hipo o hiperglucemia. Cualquier cambio en la dosis de insulina debe ser hecho cuidadosamente y solamente bajo supervisión médica.

Cambio de otras insulinas a Lantus®: Cuando se pasa de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o con otra insulina de acción prolongada a un régimen con Lantus®, la cantidad y el momento de administración de un análogo de insulina de acción corta o insulina de acción rápida, o de la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir un ajuste.

En estudios clínicos en los que se transfirieron pacientes de insulina NPH una vez al día o de insulina ultralenta a Lantus® una vez al día, usualmente no se cambió la dosis inicial (ej., cantidad de Unidades Internacionales, U, de Lantus® por día igual a U de insulina NPH).

En estudios en los que se transfirieron pacientes de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglicemia, la dosis inicial (U) usualmente fue reducida aproximadamente 20% (en comparación con la dosis total de U diarias de insulina NPH) y luego se ajustó sobre la base de la respuesta del paciente.

Se recomienda realizar un estricto monitoreo metabólico bajo supervisión médica durante la transferencia y en las primeras semanas posteriores al cambio. Igual que con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que, debido a la

Acta No. 11 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producción de anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

No debe mezclarse ni diluirse con ninguna otra insulina ya que puede cambiar su perfil de acción / tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

- Uso pediátrico:

La administración en niños menores de 1 año no ha sido estudiada.

- Uso geriátrico:

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos. Se recomienda que la dosis inicial, los incrementos en la dosis y la dosis de mantenimiento sean conservadoras, para evitar reacciones de hipoglucemias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDSv18 (Ene-20) allegado mediante radicado No. 20211074493
- Información para prescribir versión CCDVv18(rev. 10-15) allegado mediante radicado No. 20211074493

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Adicionalmente, debe allegar inserto e información para prescribir actualizada en el sentido de incluir en las secciones de posología, precauciones y advertencias y reacciones adversas, lo relacionado con amiloidosis cutánea:

- **Posología:**
Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea
- **Precauciones y advertencias:**
Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.
- **Reacciones adversas:**

Acta No. 11 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones

Siendo las 16:00 del día 16 de junio de 2021, se da por terminada la sesión.
Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB