



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 23 DE ABRIL DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA 7 DE MAYO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

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
Cristián Gómez Delgadillo
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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 CLEXANE INYECTABLE 60 mg/0,6 mL

Expediente : 56400
Radicado : 20201105310 / 20211008119
Fecha : 20/01/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 0,6 mL contiene 60 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.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 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 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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 embolismo

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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

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

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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. 2020014524 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211008119
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211008119

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 3.6.7, 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 con 0,6 mL contiene 60 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.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 casos debe realizarse luego de evaluar el

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. 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

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 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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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

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:

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:

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 tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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 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 y la información para prescribir CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20211008119

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto CLEXANE. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2 CLEXANE 80 mg/0,8 mL

Expediente : 56401
Radicado : 20201105510 / 20211005695
Fecha : 15/01/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición: Cada 0,8 mL contiene 80 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. 07 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. 07 de 2021 SEMNNMB
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 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. 07 de 2021 SEMNNIMB
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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquéllos 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 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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

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

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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: 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:

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:

Acta No. 07 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 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 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. 2020014432 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211005695
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211005695

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 3.6.8, 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 con 0,8 mL contiene 80 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.

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 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.

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

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

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:

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 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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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 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 y la información para prescribir CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20211005695.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto CLEXANE. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.3 ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 60 mg/0.6 mL

Expediente : 20084687
Radicado : 20201099006 / 20211007267 / 20211047174
Fecha : 12/03/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición: Cada 0,6 mL contiene 60 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas



trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anomalías congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSl:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombopprofilaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tienen actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)



- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:



Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

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. 2020014431 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201099006

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, 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 con 0,6 mL contiene 60 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso



de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- **Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:**

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- **Embarazo. categoría D:**

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anomalías congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- **Lactancia:**

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- **Uso pediátrico:**

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSI:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Nausea (3%), diarrea



Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia lúmbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprolifaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:



En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:



Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201099006.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto Enoxaparina sódica. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4 ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 80 mg/0.8 MI

Expediente : 20084690
Radicado : 20201098974 / 20201102359 / 20211007261 / 20211047159
Fecha : 12/03/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición: Cada 0,8 mL contiene 80 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de



aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para trombopprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombopprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSI:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito,



necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombotoprolaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.



- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

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. 2020014430 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociado al proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201098974

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 3.6.4, 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 con 0,8 mL contiene 80 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.



Los estudios postmarketing incluyen anomalías congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSI:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de



trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:



40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto Versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201098974.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto Enoxaparina sódica. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.



3.6.5. ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 20 mg/0.2 MI

Expediente : 20084686
Radicado : 20201099016 / 20201109898 / 20211015855 / 20211046017
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición : Cada 0,2 mL contiene 20 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.

Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anomalías congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

Acta No. 07 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSL:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprolifaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas



IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica' en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo, venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.



En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

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. 2020014676 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201099016

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 3.6.1, 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 con 0,2 mL contiene 20 mg de Enoxaparina Sódica



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.

Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

Uso pediátrico:

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSL:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombopprofilaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional).



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica' en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo, venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante' terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe



tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201099016

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto Enoxaparina sódica. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.6. ENOXAPARINA SODICA 40 mg JERINGAS PRELLENADAS

Expediente : 20084685
Radicado : 20201103480 / 20201105067 / 20211022807
Fecha : 11/02/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:



Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- Embarazo. categoría D:

No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para trombopprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombopprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- Lactancia:

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSl:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Nausea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)



Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.



En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo, venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

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. 2020016089 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201103480

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 3.6.2, 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 con 0,4 mL contiene 40 mg de Enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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.

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- Incremento del riesgo de hemorragia:

Casos de hematomas epidural o espinal han sido reportados con el uso asociado de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente.

El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs.

Debe ser usado con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desordenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro, espinal, u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios.

Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados, algunos de estos casos han sido fatales.

Hemorragias pueden ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con enoxaparina

- Historia de trombocitopenia inducida por heparina:

Este medicamento debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

- Trombocitopenia:

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos, a veces de pronóstico grave. Debe considerarse esta posibilidad ante cualquier caso de trombocitopenia o aparición de una coagulación intravascular diseminada o trombosis, durante el tratamiento. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina puede persistir varios años tras la exposición previa a compuestos de heparina.

- Intercambiabilidad con otras heparinas:

Este medicamento no debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina o con otras heparinas de bajo peso, ya que existen diferencia entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y anti-IIa, unidades, dosis y uso.

- Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de infertilidad:

No han sido desarrollados estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de enoxaparina. Enoxaparina no fue mutagénico en ensayos in vitro, incluyendo test de Ames, test de mutación en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosomal en linfocitos humanos e in vivo en el ensayo de aberración cromosomal de médula ósea de rata.

- Embarazo. categoría D:

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen estudios adecuados y bien controlados usando enoxaparina en mujeres en embarazo. Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos.

Los estudios postmarketing incluyen anomalías congénitas (causa y efecto no establecido), y también muerte fetal.

El uso de este medicamento para tromboprofilaxis en mujeres en estado de embarazo no ha sido bien estudiado.

Trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis. Sin embargo, la relación causal no ha sido bien establecida.

- **Lactancia:**

No se tiene evidencia que este medicamento sea eliminado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son eliminados por esta vía, se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrado a una mujer en lactancia.

- **Uso pediátrico:**

La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas a medicamentos IRAMSI:

Como todos los anticoagulantes, las hemorragias son el mayor efecto adverso de enoxaparina. La hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la dosis única de enoxaparina no afecta significativamente la agregación plaquetaria, ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). 1 a 10%:

Sistema nervioso central: fiebre (5 a 8%), confusión, dolor.

Dermatológico: eritema, hematomas

Gastrointestinal: Náusea (3%), diarrea

Hematológicos: Hemorragia (5 a 13%), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%)

Hepáticos: incremento de ALT/AST

Local: Hematoma en el sitio de inyección (9%),

Reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1 % (amenazan la vida)

Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eczematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, purpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal hematomas espinales o epidurales que pueden ocurrir después de anestesia neuroaxial o punción espinal, resultando en parálisis.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Han sido reportados casos de trombocitopenia con trombosis inducida por heparina (algunos casos con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Casos de trombosis de la válvula prostética, incluyendo casos fatales, han sido reportados en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como trombopprofilaxis.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

- Incremento Efecto/toxicidad:

El riesgo de sangrado con enoxaparina puede incrementarse con el uso concomitante de agentes tromboembólicos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb / IIIa). Aunque el riesgo de hemorragias puede incrementarse durante la terapia concurrente con Warfarina enoxaparina es comúnmente continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.

Algunas cefalosporinas y penicilinas, pueden bloquear la agregación plaquetaria, teóricamente aumenta el riesgo de hemorragia.

- Interacciones Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos:

Evitar uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng. (Todos tiene actividad antiplaquetaria adicional)

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

- Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica' en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe, aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo, venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.



- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falta respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera: inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR 2 a 3).

- Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

En estos, pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

- Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Eliminación= 2 30ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación =s 30ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto versión 1 03/6/2020 allegado mediante radicado No. 20201103480

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto Enoxaparina sódica. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7. CLEXANE INYECTABLE 20 mg/0,2 mL

Expediente : 36240
Radicado : 20201105192 / 20211023130
Fecha : 12/02/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición: Cada 0,2 mL contiene 20 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.

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

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

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis 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 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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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: Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015444 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105192
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105192

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 3.6.4, 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 con 0,2 mL contiene 20 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.

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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 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.

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 07 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

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

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

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:

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:

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 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:

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso institucional

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Así mismo, recomienda aprobar el inserto CCDS v13 y la información para prescribir CCDS v13 allegados mediante radicado No. 20201105192.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.4 del producto CLEXANE. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE LA VACUNA CONTRA LA COVID-19 de PFIZER-BIONTECH

Radicado : 20211006316 / 20211003766
Fecha : 18/01/2021
Interesado : Boanerges Pharmaceutica Natural Medics

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a lo siguiente, teniendo en cuenta los antecedentes referidos en la correspondencia remitida:

1. ¿Qué tipo de estudios o evaluaciones previas y preliminares al uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se realizarán a la población susceptible de padecer alteración de la inmunocompetencia -personas inmunocomprometidas-?

2. ¿Qué otras medidas alternativas y/o preventivas diferentes al uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se implementarán en beneficio de la salud ante la pandemia: I. para las personas susceptibles de padecer alteración de la inmunocompetencia -personas inmunocomprometidas- a quienes según lo advierte el INVIMA pueden tener una respuesta inmune disminuida a dicha vacuna; II. para aquellas personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves y/o severas de tipo anafilaxia o angioedema a quienes el INVIMA advierte como precaución y contraindicación que no les sea administrada la vacuna

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



COVID-19 de Pfizer-BioNTech; y III. para la “limitación de la eficacia” de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech advertida por el INVIMA que puede no proteger a todos los vacunados? (En igual sentido, en anteriores solicitudes ante ustedes se les ha expuesto la iniciativa: “Combatir y eliminar patógenos desde nuestro propio cuerpo, prevenir y disminuir la morbilidad, la toxicidad y mortalidad de la pandemia atacando la deriva génica y/o el ciclo vital del SARS-COV-2 - COVID-19 y las enfermedades subyacentes – Enfermedades Crónicas No Transmisibles ENT-, induciendo la inmunogenecidad de forma modulada del sistema inmune innato y adaptativo con un tratamiento y/o adyuvante a base de Proteínas de Alto Valor Nutricional Biológico e Inmunógeno”).

3. ¿Por qué no se ha atendido las “precauciones y advertencias” “contraindicaciones” y “reacciones adversas” antedichas emitidas por el INVIMA, sino que por el contrario se continúa anunciado al país que dentro de las personas priorizadas para recibir la vacuna contra el COVID-19 en febrero 2021 están los adultos mayores, sin hacer las respectivas revisiones y/o ajustes correspondientes al PLAN NACIONAL DE VACUNACION a la luz de las advertencias en comento emitidas por el INVIMA para el uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer (“limitación de su eficacia”, “Alteración de la inmunocompetencia”, etc.)?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera:

1. ¿Qué tipo de estudios o evaluaciones previas y preliminares al uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se realizarán a la población susceptible de padecer alteración de la inmunocompetencia -personas inmunocomprometidas-?

Respuesta: La aprobación sanitaria para uso de emergencia (ASUE) de las vacunas para COVID-19, incluida la de Pfizer-Biontech, se realizó con base en la información clínica, preclínica, calidad y de farmacovigilancia presentada para evaluación. Se recuerda que el diagnóstico de inmunocompromiso de los pacientes lo establece el médico tratante con base en la historia clínica teniendo en consideración antecedentes de trasplante, inmunodeficiencias primarias o secundarias, VIH, tratamientos oncológicos, etc, dado que en estas condiciones se sabe que la respuesta a las vacunas puede ser distinta, es el médico tratante en acuerdo con el paciente quien debe decidir la conveniencia o no de la aplicación de la vacuna. Dado el estado de emergencia sanitaria y la necesidad de protección masiva por medio de la vacuna, no es posible ni recomendable hacer evaluación inmunológica a toda persona previa a la administración de la vacuna. Adicionalmente, se recuerda al interesado que se han aplicado cerca a 1.100 millones de dosis alrededor del mundo sin que por ahora haya surgido una alerta sanitaria en este sentido.

2. ¿Qué otras medidas alternativas y/o preventivas diferentes al uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se implementarán en beneficio de la salud ante la pandemia: I. para las personas susceptibles de padecer alteración de la inmunocompetencia -personas inmunocomprometidas- a quienes según lo advierte el INVIMA pueden tener una respuesta inmune disminuida a dicha vacuna; II. para aquellas personas con antecedentes de reacciones alérgicas graves y/o severas de tipo anafilaxia o angioedema a quienes el INVIMA advierte como precaución y contraindicación que no les sea administrada la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech; y III. para la “limitación de la eficacia” de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech advertida por el INVIMA que puede no proteger a todos los vacunados? (En igual sentido, en anteriores solicitudes ante ustedes se les ha expuesto la iniciativa: “Combatir y eliminar patógenos desde nuestro propio cuerpo, prevenir y disminuir la morbilidad, la toxicidad y mortalidad de la pandemia atacando la deriva génica y/o el ciclo vital del SARS-COV-2 - COVID-19 y las enfermedades subyacentes



– Enfermedades Crónicas No Transmisibles ENT-, induciendo la inmunogenecidad de forma modulada del sistema inmune innato y adaptativo con un tratamiento y/o adyuvante a base de Proteínas de Alto Valor Nutricional Biológico e Inmunógeno”).

Respuesta: Para los apartados I y II, de acuerdo con lo conceptuado en el punto anterior, es competencia del médico tratante establecer las medidas alternativas y preventivas adecuadas para paciente con alteraciones del sistema inmune de acuerdo con sus condiciones.

Con relación al apartado III, a la fecha, la Sala no ha recibido evidencia científica sólida que soporte el uso de proteínas de alto valor nutricional biológico e inmunógeno en pacientes inmunocomprometidos o con alteraciones de alergias graves para prevenir el fallo o los efectos adversos de hipersensibilidad de las vacunas y menos aun para las vacunas para COVID-19.

3. ¿Por qué no se ha atendido las “precauciones y advertencias” “contraindicaciones” y “reacciones adversas” antedichas emitidas por el INVIMA, sino que por el contrario se continúa anunciado al país que dentro de las personas priorizadas para recibir la vacuna contra el COVID-19 en febrero 2021 están los adultos mayores, sin hacer las respectivas revisiones y/o ajustes correspondientes al PLAN NACIONAL DE VACUNACION a la luz de las advertencias en comento emitidas por el INVIMA para el uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer (“limitación de su eficacia”, “Alteración de la inmunocompetencia”, etc.)?

Respuesta: Se recuerda al interesado que es función de la Sala conceptuar sobre el balance beneficio riesgo de los medicamentos en indicaciones específicas y establecer la información farmacológica, que los debe acompañar (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación), de acuerdo al estado del arte, que sirva de orientación para su uso adecuado. Es sabido que una vez el medicamento se empieza a utilizar en la población surgen nuevos datos que contribuyen a actualizar la información, para lo cual en todo el mundo existen los sistemas de farmacovigilancia. La nueva información que surge del uso cotidiano (información postmercadeo) se tramita, entre otros, a través de reportes que pueden ser dirigidos a las EPS, entes territoriales de salud, los comercializadores de medicamentos, Invima, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud; para el caso particular de las vacunas, el país cuenta con el sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) que tiene un protocolo de notificación de eventos supuestamente atribuidos a la vacunación, al cual remitimos al interesado.

A la fecha no ha surgido información que modifique el balance beneficio-riesgo de la vacuna o que implique modificaciones a la información farmacológica.

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que, con respecto a la “limitación de eficacia”, no existe ningún medicamento (incluyendo vacunas) que garantice un 100% de respuesta en eficacia o la ausencia absoluta de eventos adversos.

Siendo las 16:00 del día 7 de mayo 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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

CRISTIAN GOMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

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

Acta No. 07 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018