



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 16 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 07 DE SEPTIEMBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE 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 7:30 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
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Karen Tatiana Sierra Sánchez
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Diana Milena Calderón Noreña

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 ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 20 mg/0.2 mL

Expediente : 20084686
Radicado : 20201099016 / 20201109898
Fecha : 25/06/2020
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 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. 20201099016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 3.1 del PGR del producto Enoxaparina Sódica, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.2 ENOXAPARINA SODICA 40 mg JERINGAS PRELLENADAS

Expediente : 20084685
Radicado : 20201103480 / 20201105067
Fecha : 18/06/2020
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.

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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 cardiaca, 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).

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 3.1 del PGR del producto Enoxaparina Sódica, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.3 ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 60 mg/0.6 mL

Expediente : 20084687
Radicado : 20201099006
Fecha : 05/06/2020
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 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 trombo profilaxis.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 3.1 del PGR del producto Enoxaparina Sódica, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.4 ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 80 mg/0.8 mL

Expediente : 20084690
Radicado : 20201098974 / 20201102359
Fecha : 11/06/2020
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 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. 16 de 2020 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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNIMB
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 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 cardiaca, 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 solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 3.1 del PGR del producto Enoxaparina Sódica, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.5 CLEXANE INYECTABLE 20 mg/0,2 mL

Expediente : 36240
Radicado : 20201105192
Fecha : 18/06/2020
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.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tromboprolifaxis 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 tromboprolifaxis. 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 $<30\text{mL}/\text{min}$), 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 $50\text{mL}/\text{min}$) y leve (depuración de creatinina 50 a $80\text{mL}/\text{min}$), 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 ($\text{IMC} >30 \text{ kg}/\text{m}^2$) no ha sido

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

Hemorragias

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

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 |
|--|---|---------------------------------|--|---|---|
| <i>Trastornos vasculares</i> | <i>Muy común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> Hemorragia Retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* | <i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>No Común :</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal | <i>Común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* <i>No Común:</i> 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 |
|--|--|--------------------------------------|---|--|--|
| <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <i>Muy común :</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia* | <i>Muy común:</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia | <i>Común:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raro:</i> 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.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 2.4 del PGR del producto CLEXANE, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.6 CLEXANE INYECTABLE 40 mg/0,4 mL

Expediente : 36241
Radicado : 20201109980
Fecha : 25/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 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.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tromboprolifaxis 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 tromboprolifaxis. 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 $<30\text{mL}/\text{min}$), 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 $50\text{mL}/\text{min}$) y leve (depuración de creatinina 50 a $80\text{mL}/\text{min}$), 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de bajo peso corporal (< 57kg), 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 (IMC >30 kg/m²) 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^o y el 21^o 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 (≥ 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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| 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 |
|--|---|---------------------------------|--|---|---|
| <i>Trastornos vasculares</i> | <i>Muy común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> Hemorragia Retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* | <i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>No Común :</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal | <i>Común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* <i>No Común:</i> 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 |
|--|--|--------------------------------------|---|--|--|
| <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <i>Muy común :</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia* | <i>Muy común:</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia | <i>Común:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raro:</i> 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 2.4 del PGR del producto CLEXANE, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.7 CLEXANE INYECTABLE 60 mg/0,6 mL

Expediente : 56400
Radicado : 20201105310
Fecha : 18/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 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.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $<30\text{mL}/\text{min}$), 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 $50\text{mL}/\text{min}$) y leve (depuración de creatinina 50 a $80\text{mL}/\text{min}$), 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de bajo peso corporal (< 57kg), 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 (IMC >30 kg/m²) 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^o y el 21^o 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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| 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 |
|--|---|---------------------------------|--|---|---|
| <i>Trastornos vasculares</i> | <i>Muy común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> Hemorragia Retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* | <i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>No Común :</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal | <i>Común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> hemorragia retroperitoneal | <i>Común:</i> Hemorragia* <i>No Común:</i> 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 |
|--|--|--------------------------------------|---|--|--|
| <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <i>Muy común :</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia* | <i>Muy común:</i> Trombocitosis* <i>Común:</i> Trombocitopenia | <i>No Común:</i> Trombocitopenia | <i>Común:</i> Trombocitosis* Trombocitopenia <i>Muy raro:</i> Trombocitopenia Inmunoalérgica |

*incremento plaquetario > 400 G/L

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 16 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105310
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105310

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 2.4 del PGR del producto CLEXANE, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.8 CLEXANE 80 mg/0,8 mL

Expediente : 56401
Radicado : 20201105510
Fecha : 18/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anestesia Espinal/Epidural

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

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

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

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

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

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

- Trombocitopenia inducida por heparina

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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
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. (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 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 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 <30mL/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 (< 45kg) y hombres de bajo peso corporal (< 57kg), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

Hemorragias

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

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 |
|--|---|---------------------------------|--|---|---|
| <i>Trastornos vasculares</i> | <i>Muy común : Hemorragia* Raro: Hemorragia Retroperitoneal</i> | <i>Común: Hemorragia*</i> | <i>Muy común: Hemorragia* No Común : Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal</i> | <i>Común : Hemorragia* Raro: hemorragia retroperitoneal</i> | <i>Común: Hemorragia* No Común: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal</i> |

*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 |
|--|--|-----------------------------------|---|--|---|
| <i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i> | <i>Muy común : Trombocitosis* Común: Trombocitopenia</i> | <i>No Común: Trombocitopenia*</i> | <i>Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia</i> | <i>No Común: Trombocitopenia</i> | <i>Común: Trombocitosis* Trombocitopenia Muy raro: Trombocitopenia Inmunoalérgica</i> |

*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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105510
- Información para prescribir CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20201105510

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el informe de la prueba PF4.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 2.4 del PGR del producto CLEXANE, el PGR presentado indica que es para la Unión Europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior, se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.9 FLUQUADRI® VACUNA ANTIFLUENZA 0.25 mL

Expediente : 20078419
Radicado : 20201131688

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 30/07/2020
Interesado : Sanofi Pasteur INC.

Composición: Una dosis de 0.25mL contiene:

7,5 mcg de Virus análogo a A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09
7,5 mcg de Virus análogo a A/South Australia/34/2019 (H3N2)
7,5 mcg de Virus análogo a B/Phuket/3073/2013
7,5 mcg de Virus análogo a B/Washington/02/2019

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

FLUQUADRI® es una vacuna anti influenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%)^a o sensibilidad (54,1%)^b, eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)^b, llanto anormal (41,2%)^b, malestar general (38,1%)^a, somnolencia (37,7%)^b, pérdida del apetito (32,3%)^b, mialgia (26,7%)^a, vómitos (14,8%)^b y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2 experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

| Edad | Dosis | Calendario |
|-----------------------|----------------------------------|--|
| De 6 meses a 35 meses | De 6 meses a 35 meses | Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia. |
| De 36 meses a 8 años | Una o dos dosis, 0,5 mL cada una | Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia. |
| A partir de 9 años | Una dosis, 0,5 mL | - |

Condición de venta: Venta con formula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201131688
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201131688

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recuerda a los interesados que la OMS hace las recomendaciones de composiciones para la vacuna contra la influenza A y B en febrero para el hemisferio norte y en septiembre para el hemisferio sur, por la ubicación geográfica de Colombia cualquiera de las dos composiciones podría ser adecuada para ser utilizada en el país. De acuerdo con lo anterior, las solicitudes de registros sanitarios de estas vacunas deben hacerse oportunamente para que estén disponibles en el mercado coincidiendo con los lineamientos de OMS.

El Invima continuará dando prioridad a la evaluación de estas solicitudes con el fin de asegurar el periodo de protección adecuado correspondiente para cada año.

En cuanto al producto de la referencia la Sala encuentra que su composición corresponde a la recomendación de OMS de septiembre de 2019 para el hemisferio sur, composición que perderá vigencia en corto tiempo lo cual pondría en entredicho su real eficacia cuando se comercialice en el país. La sala recomienda al interesado actualizar la composición del producto de la referencia con base en las recomendaciones de OMS de febrero 2020 para el hemisferio norte.

Adicionalmente, la Sala considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 SOLICITUD DE INFORMACIÓN MANEJO TERAPÉUTICO COVID-19

Radicado : 20201096453
Interesado : Investigaciones LMCI

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto al uso de medicamentos bajo Ensayos Clínicos Aprobados para el manejo de pacientes con COVID-19, de acuerdo con los antecedentes planteados en la correspondencia Rad. 20201096453.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala informa al interesado que cualquier uso de un medicamento en investigación en humanos debe ser con base en un protocolo de investigación clínica previamente aprobado por el Invima según la Resolución No. 8430 del 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, la Resolución 2378 de 2008 y 3823 de 1997.

El uso de medicamentos autorizados en Colombia, en indicaciones distintas de las aprobadas en el registro sanitario es responsabilidad del médico tratante e IPS y debe ser autorizado por la Junta de Profesionales de la Salud de conformidad con lo establecido en el artículo 4 y párrafo 1 del artículo 96 de la Resolución 1885 de 2018; artículos 8 y 9 de la Resolución 730 de 2020.

Por otra parte, en el Artículo 15 de la Resolución 1885 de 2018, se señala, en relación a la responsabilidad de la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC o servicios complementarios, lo siguiente:

“El profesional de la salud que observando los requisitos y criterios establecidos en la presente resolución, realice la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC o de servicios complementarios y consecuentemente, realice el respectivo reporte en la herramienta tecnológica de que trata este acto administrativo, asumirá de forma directa la responsabilidad de la prescripción generada y fundamentada en su autonomía, para el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y paliación del paciente, que por disposición expresa del artículo 17 de la Ley 1751 de 2015 o aquella norma que modifique, adicione o sustituya, habrá de ejercerse en el marco de la autorregulación, la ética, la racionalidad y la mejor evidencia científica disponible.”

Parágrafo 1. Cuando la prescripción de las tecnologías en salud o servicios complementarios de que trata el presente acto administrativo se realice por un profesional de la salud que presta sus servicios a una IPS ésta será igualmente responsable conforme a la normatividad vigente.”

Así también es importante señalar que, en Colombia, la Resolución 1885 de 2018 permite el uso de medicamentos autorizados en Colombia en indicaciones no incluidas en el registro sanitario y para ello ha establecido el listado de medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario (UNIRS).

La inclusión de un medicamento en el listado UNIRS para una indicación específica debe ser solicitada al Ministerio de Salud y Protección Social, el cual hará una primera evaluación, que de ser favorable pasará a una segunda evaluación por parte del Invima (artículo 95 de la Resolución 1885 de 2018):

“Artículo 95. Nominación, evaluación y aprobación de usos no Incluidos en el Registro Sanitario. El Ministerio de Salud y Protección Social por iniciativa propia o a solicitud de las sociedades científicas, reportará al INVIMA los usos no incluidos en los registros sanitarios de los medicamentos que considere necesarios para salvaguardar la vida y salud de los pacientes, adjuntando la evidencia científica que soporte la eficacia o efectividad y seguridad del uso no incluido en el registro, según lo disponen los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, según sea el caso, o las normas que los modifiquen o sustituyan.”

El INVIMA realizará la evaluación de seguridad y eficacia o efectividad, mediante evaluación farmacológica, para el uso no incluido en el registro sanitario. Si este

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



encuentra que el uso es seguro y eficaz o efectivo iniciará un proceso de revisión de oficio al registro sanitario de medicamentos con el mismo principio activo, en los términos previstos en el artículo 101 del Decreto 677 de 1995 y demás normas aplicables, con el fin de incluir el nuevo uso en el registro sanitario y de esta manera poder financiarlo con recursos públicos.

Si una vez culminado el proceso de revisión de oficio, algún titular no está de acuerdo con la inclusión del uso en su registro sanitario, este Ministerio podrá solicitar la modificación del registro sanitario con base en la potestad dada por el último párrafo del artículo 72 de la Ley 1753 de 2015. En tal caso, el INVIMA procederá a incluir el uso en el registro sanitario y, en consecuencia, los titulares asumirán las responsabilidades técnicas y legales derivadas de la inclusión del nuevo uso en el registro sanitario.”

En las actuales circunstancias de emergencia sanitaria ocasionadas por la pandemia, el Ministerio de Salud emitió la Resolución 730 de 2020, que en el párrafo del artículo 9 establece que el Invima podrá autorizar programas de uso compasivo, siempre que se demuestre que el beneficio supera el riesgo que asume el participante, los cual será soportado con la historia clínica y el concepto del médico tratante. Así mismo, solo podría autorizarse como mecanismo excepcional en donde no exista ninguna otra alternativa terapéutica, no existan otras más ventajosas o donde la suspensión de la terapia ponga en grave riesgo la vida o la salud del paciente y siempre que, los pacientes no sean elegibles para participar en ensayos clínicos en curso en el país relacionados con el medicamento o producto en investigación solicitado para “uso compasivo”.

En todo caso, tanto para el uso en investigación clínica como en la prescripción por fuera de lo autorizado en el registro sanitario, los pacientes y o sus representantes deben ser debidamente informados de las limitaciones en la evidencia que soporte un balance beneficio-riesgo favorable y firmar el correspondiente consentimiento.

3.7.2 HEBERON ALFA R 3M

Radicado : 20201097021
Interesado : Persona Natural

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a:

- Que se adopten las medidas necesarias de protección al derecho colectivo de la salubridad pública, amenazado según el interesado con la negación de la licencia del medicamento HEBERON ALFA R 3M., y/o sus otras denominaciones, y solicita se autorice su producción, importación, comercialización y demás aspectos relacionados con la posibilidad de adoptar este medicamento como una alternativa para combatir la enfermedad del COVID-19.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el principio activo se encuentra en normas farmacológicas, sin embargo, a la fecha no se cuenta con registro sanitario vigente y por lo tanto, quien quiera comercializar un medicamento con este principio activo debe hacer el proceso correspondiente acorde con la normatividad vigente para este tipo de productos, lo que incluye la evaluación legal, farmacéutica y farmacológica; por tratarse de un medicamento biológico, debe cumplir con los requisitos del Decreto 1782 de 2014. Adicionalmente, si desea incluir indicaciones diferentes a las aprobadas previamente, la solicitud debe incluir los soportes clínicos pertinentes.

La indicación aprobada en su momento para este principio activo corresponde a la siguiente: hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, retículoendoteliosis leucémica, leucemia mieloide crónica (LMC), trombocitosis asociada con LMC, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin,

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastático, melanoma maligno.

Los interferones, incluido el alfa 2b son principios activos que se encuentran en fase de investigación para la indicación en COVID 19 y en el marco de la emergencia sanitaria, la evaluación de protocolos de investigación en esta indicación es una prioridad para el país. Se le recuerda al interesado que toda investigación en seres humanos debe estar soportada en un protocolo debidamente evaluado y aprobado por el Invima, acogiéndose a lo estipulado en la Resolución 730 de 2020 (por la cual se establecen disposiciones para la presentación y aprobación de los protocolos de investigación clínica con medicamentos, en el marco de la Emergencia Sanitaria generada por el Covid-19), 2378 de 2008 y 8430 de 1993.

Siendo las 16:00 del día 7 de septiembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ
Miembro SEMNNIMB

KAREN TATIANA SIERRA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018