República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10559-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-82368655-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-82368655-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLEXANE / ENOXAPARINA SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÒN INYECTABLE / ENOXAPARINA SÒDICA 20 mg / 0,2 ml, 40 mg / 0,4 ml, 60 mg / 0,6 ml, 80 mg / 0,8 ml y 100 mg / 1 ml; aprobada por Certificado Nº 42.358.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada CLEXANE / ENOXAPARINA SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÒN INYECTABLE / ENOXAPARINA SÒDICA 20 mg / 0,2 ml, 40 mg / 0,4 ml, 60 mg / 0,6 ml, 80 mg / 0,8 ml y 100 mg / 1 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-95970619-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-95971209-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.358, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-82368655-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.27 14:31:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.27 14:31:43 -03:00

SANOFI

Proyecto de Prospecto de Información para Prescribir

CLEXANE®
enoxaparina sódica
Solución inyectable - vías S.C – I.V. – Línea arterial (hemodiálisis)

Jeringas prellenadas listas para usar con dispositivo de seguridad

VENTA BAJO RECETA

Industria francesa

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene:	**20mg/0,2ml**	**40mg/0,4ml**	**60mg/0,6ml**	**80mg/0,8ml**	**100mg/1ml**
Enoxaparina sódica	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,2 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8	1 ml

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA
Heparina de bajo peso molecular con acción antitrombótica.
Código ATC: B01AB05.

2. INDICACIONES
- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes que están cursando una cirugía general u ortopédica, incluyendo cirugía para el tratamiento de cáncer, con un riesgo moderado a alto de tromboembolismo.
- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes postrados en cama debido a enfermedades agudas tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda, con o sin embolismo pulmonar.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico no-Q, con administración concomitante de ácido acetil salicílico.
- Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento *ST* (STEMI, *"ST-Segment Elevation Myocardial Infarction"*), incluyendo pacientes a ser manejados medicamente ó con subsiguiente Intervención Percutánea Coronaria (IPC).

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
FARMACODINAMIA
La enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular (peso molecular medio: 4.500 dalton). El principio activo es la sal sódica. La distribución por peso molecular es:
- <2000 daltons: ≤20%
- 2000 a 8000 daltons: ≥68%
- >8000 daltons: ≤18%

La enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del bencilester de la heparina proveniente de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por presentar un grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y una 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena. Alrededor del 20% (con un rango entre 15% y 25%) de la estructura de la enoxaparina tiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor

IF-2019-82979579-APN-DERAMNMAT
Sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

de la cadena polisacarídica.

En el sistema purificado *in vitro*, la enoxaparina sódica tiene elevada actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg) y baja actividad anti-IIa o antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas actividades anticoagulantes son mediadas a través de la antitrombina III (ATIII), dando como resultado una actividad antitrombótica en humanos.

Más allá de su actividad anti-Xa/IIa, otras propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas de enoxaparina han sido identificadas en sujetos sanos y pacientes, así como en modelos no clínicos. Estos incluyen la inhibición dependiente de ATIII de otros factores de la coagulación como el factor VIIa, inducción de la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endógeno (TFPI), así como una liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF) desde el endotelio vascular a la circulación sanguínea. Estos factores son conocidos por contribuir al efecto global antitrombótico de enoxaparina.

Eficacia clínica

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (infarto no Q)

En un amplio estudio multicéntrico, se enrolaron 3171 pacientes en la fase aguda de angina inestable o con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir, en asociación con ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg diarios), ya fuese 1 mg/Kg de enoxaparina sódica subcutánea cada 12 horas, o heparina no fraccionada intravenosa ajustada en base al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Los pacientes debían ser tratados en el hospital por un mínimo de 2 días y un máximo de 8 días, hasta lograr la estabilización clínica, al realizarse procedimientos de revascularización, o bien, ser dados de alta. Los pacientes debían ser seguidos durante 30 días. En comparación con la heparina, la enoxaparina sódica redujo significativamente la incidencia de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte, con una reducción del riesgo relativo de 16.2% al día 14, el cual se mantuvo durante un período de 30 días. Además, un menor número de pacientes del grupo de enoxaparina sódica tuvieron que ser sometidos a revascularización con angioplastía coronaria transluminal percutánea (ACTP) o realización de *bypass* de la arteria coronaria (CABG) (15.8% de reducción del riesgo relativo al día 30).

Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI)

En un gran estudio multicéntrico, 20479 pacientes con STEMI seleccionados para recibir terapia fibrinolítica fueron asignados aleatoriamente para recibir enoxaparina sódica en una única dosis de 30 mg en bolo intravenoso además de 1 mg/kg por vía subcutánea, seguida de una inyección subcutánea de 1,0 mg/kg cada 12 horas o heparina no fraccionada intravenosa ajustada en base al tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) durante 48 horas. Todos los pacientes fueron tratados con ácido acetil salicílico por un mínimo de 30 días. La estrategia de dosificación de enoxaparina fue ajustada en pacientes con insuficiencia renal severa y en ancianos de al menos 75 años de edad. Las inyecciones subcutáneas de enoxaparina se administraron hasta el alta hospitalaria o por un máximo de ocho días (lo que ocurriera primero).

4716 pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea recibiendo apoyo antitrombótico con el fármaco en estudio de manera ciega. Por lo tanto, para los pacientes con enoxaparina, la intervención coronaria percutánea (ICP) debía realizarse con enoxaparina (sin switch) utilizando el régimen establecido en los estudios previos, es decir, sin dosis adicionales si la última administración SC fue realizada a menos de 8 horas antes del "inflado del balón", y con bolo intravenoso de 0,3 mg/kg de enoxaparina, si la última administración SC de enoxaparina fue realizada a más de 8 horas antes del "inflado del balón".

La enoxaparina sódica en comparación con la heparina no fraccionada disminuyó significativamente la incidencia del punto final primario, un combinado de muerte por cualquier

IF-2019-83079679-APN-DERMAMNMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

causa y re-infarto de miocardio en los primeros 30 días después de la aleatorización [9,9% en el grupo de enoxaparina, en comparación 12,0% en el grupo de heparina no fraccionada] con un 17% de reducción del riesgo relativo (P<0,001).
Los beneficios del tratamiento con enoxaparina, evidenciados por una serie de resultados de eficacia, surgieron a las 48 horas, momento en el que hubo una reducción del 35% en el riesgo relativo de re-infarto de miocardio, en comparación con el tratamiento con heparina no fraccionada (P<0,001).
El efecto beneficioso de la enoxaparina en el punto final primario fue consistente en subgrupos claves que incluyeron edad, sexo, localización del infarto, antecedentes de diabetes, antecedente de infarto de miocardio, tipo de fibrinolítico administrado, y el tiempo hasta el tratamiento con el fármaco en estudio.
Existió un beneficio significativo del tratamiento con enoxaparina, en comparación con heparina no fraccionada, en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización (23% de reducción del riesgo relativo) o que fueron tratados médicamente (15% de reducción en el riesgo relativo, P=0,27 para la interacción).
La tasa a los 30 días del punto final combinado de muerte, re-infarto de miocardio o hemorragia intracraneal (medida como beneficio clínico neto) fue significativamente menor (p<0,0001) en el grupo con enoxaparina (10,1%) en comparación con el grupo de heparina (12,2%), representando una reducción del riesgo relativo de 17% a favor del tratamiento con Clexane®.
El efecto beneficioso de la enoxaparina en el punto final primario observado durante los primeros 30 días fue mantenido a lo largo de un período de seguimiento de 12 meses.

FARMACOCINÉTICA

Características generales. Los parámetros farmacocinéticos fueron estudiados primariamente en referencia a tiempo de curso de la actividad plasmática anti-Xa y también por la actividad anti-IIa, en los rangos de dosificación recomendados después de administración subcutánea única y repetida, y después de administración intravenosa única. La determinación cuantitativa de la actividad farmacocinética anti-Xa y anti-IIa fue realizada con el método amidolítico validado con sustratos específicos y usando una enoxaparina estándar calibrada contra el estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular.

Biodisponibilidad y absorción. La biodisponibilidad absoluta de enoxaparina sódica después de la inyección subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, es cercana al 100 %. El volumen de inyección y la concentración de la dosis (en el rango de 100-200 mg/ml) no afectan los parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos. La actividad anti-Xa plasmática máxima media se observa de 3 a 5 horas después de la inyección subcutánea y alcanza aproximadamente una concentración de 0,2; 0,4; 1,0 y 1,3 UI/ml de anti-Xa luego de la administración subcutánea única de dosis de 20 mg, 40 mg, 1,0 mg/kg y 1,5 mg/kg respectivamente. Una administración en bolo IV de 30 mg seguida inmediatamente por 1 mg/kg en forma SC cada 12 horas, presenta un pico inicial de 1,16 UI/ml (n=16) en los niveles de anti Factor Xa y una exposición promedio correspondiente al 88% de los niveles en equilibrio dinámico. El equilibrio dinámico es alcanzado al segundo día de tratamiento.
La farmacocinética de enoxaparina se presenta como lineal en el rango de dosis recomendadas. La variabilidad intra e interpacientes es baja. Después de la administración subcutánea repetida de regímenes de 40 mg una vez por día y de 1,5 mg/kg una vez por día en voluntarios sanos, el estado de equilibrio se alcanza en el día 2 con una tasa de exposición alrededor de un 15% más alta que después de una dosis única. Los niveles de actividad de enoxaparina en estado de equilibrio son muy bien predichos por la farmacocinética de dosis única. Después de la administración subcutánea repetida de un régimen de 1 mg/kg dos veces por día, el estado de equilibrio se alcanza en los días 3 a 4, con una exposición promedio de un

IF-2019-92910679-APN-DERAMNMT
Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

65% más alta que luego de dosis única, y niveles promedio pico y valle de alrededor de 1,2 y 0,52 UI/ml respectivamente. Esta diferencia en el estado de equilibrio es esperable y dentro del rango terapéutico, sobre la base de la farmacocinética de enoxaparina sódica.
La actividad anti-IIa del plasma después de la administración subcutánea es aproximadamente 10 veces más baja que la actividad anti-Xa. La actividad anti-IIa máxima media se observa aproximadamente 3 a 4 horas después de inyección subcutánea y alcanza una concentración de 0,13 UI/ml y 0,19 UI/ml luego de la administración repetida de 1 mg/kg dos veces por día y de 1,5 mg/kg una vez por día, respectivamente.
Distribución. El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de alrededor de 5 litros y cercano al volumen sanguíneo.
Metabolismo. La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y/o despolimerización a sustancias de menor peso molecular con potencia biológica muy reducida.
Eliminación. La enoxaparina sódica es una droga de clearance bajo. Tiene un clearance plasmático anti-Xa medio de 0,74 l/h después de una infusión intravenosa de 1,5 mg/kg durante 6 horas. La eliminación es monofásica, con una vida media de alrededor de 4 horas después de una dosis subcutánea única y de alrededor de 7 horas después de dosificación repetida. El clearance renal de los fragmentos activos equivale a alrededor del 10% de la dosis administrada, y la excreción renal total de los fragmentos activos y no activos representa el 40% de la dosis.

Poblaciones especiales

- ***Ancianos.*** El perfil cinético de enoxaparina sódica no es diferente en sujetos mayores respecto de sujetos más jóvenes cuando la función renal es normal, sobre la base de resultados de análisis farmacocinéticos poblacionales. Sin embargo, dado que la función renal declina con la edad, la eliminación de enoxaparina sódica en pacientes ancianos podría estar reducida (véase: *"Precauciones: hemorragias en ancianos", "Posología/Dosificación: ancianos"* y *"Farmacocinética: deterioro renal")*.
- ***Deterioro renal.*** Se observó relación lineal entre el clearance plasmático anti-Xa y el clearance de creatinina en estado de equilibrio dinámico, lo que indica un clearance de enoxaparina sódica más bajo en pacientes con función renal reducida. La exposición Anti-Xa representada por el ABC ("Área Bajo la Curva de concentración vs tiempo"), en estado de equilibrio dinámico, está apenas aumentada en casos de deterioro renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) y moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) después de administración subcutánea repetida de dosis de 40 mg una vez por día. En pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), el ABC en estado de equilibrio dinámico está muy incrementado (un promedio del 65%) después de la dosificación subcutánea repetida de 40 mg una vez por día (véase: *"Precauciones: deterioro renal"* y *"Posología/Dosificación: deterioro renal"*).
- ***Peso corporal.*** Después de dosificación subcutánea repetida de 1,5 mg/kg una vez por día, el ABC promedio de la actividad anti-Xa es apenas mayor en estado de equilibrio dinámico en voluntarios sanos obesos (Índice de masa corporal: 30-48 kg/m^2) respecto de sujetos control no obesos, pero el Amax (actividad máxima) no está aumentado. Con dosificación subcutánea hay menor clearance ajustado por peso en sujetos obesos. Al administrar dosis no ajustadas por peso se encontró que después de una aplicación subcutánea única de 40 mg, la exposición anti-Xa era un 52 % más alta en mujeres de bajo peso corporal (< 45 kg) y un 27% más alta en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) cuando se la comparó con la exposición de sujetos control de peso corporal normal (véase: *"Precauciones: peso corporal bajo"*).

IF-2019-83870579-APN-DNPM#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

- ***Hemodiálisis.*** En un solo estudio realizado, la tasa de eliminación fue similar, pero el ABC fue dos veces más alto que en la población control después de una dosis intravenosa única de 0,25 ó 0,50 mg/kg.

Interacciones farmacocinéticas.
No se observaron Interacciones farmacocinéticas entre enoxaparina y trombolíticos cuando se administraron concomitantemente.

4. POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

GENERAL

a) Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos

La duración y la dosis de la terapia con Clexane® se basa en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico del paciente individual debe ser estimado utilizando los modelos validados de estratificación de riesgos.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 a 40 mg una vez por día, vía inyección subcutánea. En caso de cirugía general la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la operación.

El tratamiento se prescribe habitualmente por un período promedio de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado podría ser apropiado en algunos pacientes; deberia continuar mientras haya algún riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente pase deambule.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosificación recomendada de enoxaparina sódica es, vía inyección subcutánea, 40 mg una vez por día, iniciando la administración 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces por día, iniciado 12 a 24 horas posteriores a la cirugía.

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

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

Las recomendaciones específicas referentes a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y para los procedimientos percutáneos de revascularización coronaria: Léase *"Advertencias"*.

b) Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos (con enfermedades clínicas)

La dosis recomendada es de 40 mg una vez por día por inyección subcutánea.

Prescribir el tratamiento por 6 días como mínimo y continuarlo hasta estado ambulatorio completo, con un máximo de 14 días.

c) Tratamiento de la trombosis venosa profunda, con o sin embolismo pulmonar

Puede administrarse subcutáneamente como inyección única de 1,5 mg/kg o como inyección de 1 mg/kg dos veces por día. En pacientes con complicaciones tromboembólicas, se recomienda la dosis de 1 mg/kg administrada dos veces por día.

El tratamiento se prescribe habitualmente por un periodo promedio de 10 días. Cuando sea adecuado debe iniciarse tratamiento anticoagulante oral pero la terapia con enoxaparina sódica debe continuar hasta lograr un efecto anticoagulante terapéutico (Cociente Internacional de Normalización –RIN-: 2 a 3).

IF-2019-82979679-APN-DERMA#ANMAT
Sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Página 5 de 202

SANOFI

e) Prevención de la formación extracorpórea de trombos durante hemodiálisis
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de Clexane®.
Para pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para acceso vascular doble o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único.
Durante la hemodiálisis se debe incorporar enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión. El efecto de esta dosis habitualmente es suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, si se encontraran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga que la habitual) se puede administrar otra dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

d) Tratamiento de la angina inestable y el infarto de miocardio no-Q
La dosis recomendada es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concomitantemente con ácido acetil salicílico oral (100 a 325 mg una vez por día).
Prescribir el tratamiento por un período mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual es de entre 2 y 8 días.

f) Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI)
En esta indicación se deberán utilizar las jeringas graduadas de Clexane® 60, 80 y 100 mg.
La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de un bolo IV único de 30 mg más 1mg/kg por vía SC seguida de 1mg/kg por vía SC cada 12 horas (100 mg máximo sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación de pacientes ≥75 años, (*Léase: "Poblaciones Especiales: Ancianos").*
Cuando es administrado conjuntamente con un trombolítico (fibrino-específico o no fibrino-específico), la enoxaparina sódica se debería administrar entre los 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deberían recibir ácido acetilsalicílico (ácido acetil salicílico) tan pronto como se les diagnostique STEMI y mantener el tratamiento (75 a 325 mg una vez al día) excepto que esté contraindicado.
La duración recomendada para el tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta alta hospitalaria, lo que suceda primero.
Para pacientes tratados con intervención coronaria percutánea si la última administración SC de enoxaparina sódica se dio menos de 8 horas antes del inflado del balón, no es necesaria ninguna dosificación adicional. Si la última administración SC se dio más de 8 horas antes del inflado del balón, se debería administrar un bolo IV de 0,3mg/kg de enoxaparina sódica.

POBLACIONES ESPECIALES
Niños
La seguridad y la eficacia de enoxaparina sódica en niños no han sido determinadas.
Ancianos
Para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST en pacientes ancianos ≥75 años de edad, no aplicar el bolo IV inicial. Iniciar la medicación con 0,75 mg/kg, vía SC, cada 12 horas (un máximo de 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las dosis restantes).
Para otras indicaciones, no es necesario reducir la dosis, a menos que esté deteriorada la función renal (Léanse: *"Precauciones: Hemorragias en ancianos", "Farmacocinética: Ancianos"* y *"Posología /Dosificación: Poblaciones Especiales: Deterioro renal"*).
Deterioro Hepático
Administrar con precaución a pacientes con deterioro hepático, dado que no se dispone de datos de estudios clínicos al respecto.
Deterioro Renal
(Véase: *"Precauciones: Deterioro renal"* y *"Farmacocinética: Deterioro renal"*).

IF-2019-82870679-APN-DERNM#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado
Página 68 de 202

SANOFI

- **Deterioro renal severo**

Se requiere ajuste de dosificación en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), de acuerdo a las siguientes tablas, ya que la exposición a enoxaparina sódica está incrementada significativamente en esta población.

Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para los rangos de dosis terapéuticas:

Dosis estándar	Deterioro renal severo
1 mg/kg SC, dos veces por día	1 mg/kg SC, una vez por día
1,5 mg/kg SC, una vez por día	1 mg/kg SC, una vez por día
Para el tratamiento de STEMI agudo en pacientes <75 años de edad	
30 mg-único bolo IV + 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC, dos veces por día. (Máximo 100 mg por cada una de las primeras 2 dosis SC)	30 mg-único bolo IV + 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC, una vez por día. (Máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Para el tratamiento de STEMI agudo en pacientes ancianos ≥75 años de edad	
0,75 mg/kg SC dos veces por día sin bolo inicial. (Máximo 75 mg por cada una de las primeras 2 dosis SC)	1 mg/kg SC una vez por día sin bolo inicial. (Máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes en la dosis de los intervalos de dosis profilácticas:

Dosis estándar	Deterioro renal severo
40 mg SC, una vez por día	20 mg SC, una vez por día
20 mg SC, una vez por día	20 mg SC, una vez por día

Los ajustes de dosificación recomendados no se aplican a la indicación que refiere a hemodiálisis.

- **Deterioro renal moderado a leve**

Se recomienda control clínico, aunque no se requiera ajuste de dosis, en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min).

- **Anestesia *espinal/epidural***

Para los pacientes que reciben anestesia espinal/epidural, *véase: "Advertencias: Anestesia espinal/epidural".*

ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea

La enoxaparina sódica es administrada por vía subcutánea para la prevención de enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina

IF-2019-82370579-APN-DERMAMNMAT
Sanofi-aventis Argentina S.A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Farmacéutico
Página 78 de 202

SANOFI

inestable, infarto miocárdico no-Q y tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST.

Inyección intravenosa (Bolo)

Para infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST, el tratamiento es iniciado con un bolo IV único, inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Inyección por línea arterial

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrada por vía intramuscular.

La jeringa prellenada está lista para el uso inmediato.

Técnica de inyección subcutánea

La jeringa prellenada descartable se provee lista para usar.

Aplicar, al paciente acostado, mediante inyección subcutánea profunda. No expeler la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección (para evitar la pérdida de droga) cuando se estén usando jeringas prellenadas de 20 y 40 mg. Alternar la administración entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

Introducir la aguja en forma vertical, en un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el índice (no soltar hasta tanto no se haya completado la inyección). No frotar el lugar de la inyección después de la administración.

Técnica de inyección intravenosa (Bolo) (sólo para indicación STEMI agudo)

Administrar enoxaparina sódica mediante una guía intravenosa. No mezclar ni co-administrar con otras medicaciones. Para evitar las posibles mezclas de enoxaparina sódica con otras drogas, se debe limpiar el acceso intravenoso con suficiente cantidad de solución salina o dextrosa antes y después de la administración del bolo de enoxaparina sódica, para limpiar la guía de droga. Enoxaparina sódica puede ser administrada con seguridad con solución salina normal (0,9%) ó dextrosa al 5% en agua.

- ***Bolo inicial de 30 mg***

Para el bolo inicial de 30 mg utilizar una jeringa graduada y prellenada, expeler el volumen necesario para retener sólo 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser aplicada directamente en la línea intravenosa.

- ***Bolo adicional para Intervención Percutánea Coronaria cuando la última inyección SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón.***

En pacientes que serán sometidos a Intervención Percutánea Coronaria, se deberá administrar un bolo adicional de 0,3 mg/kg si la última inyección SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón. *(Léase: "Posología y Forma de Administración: Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST).*

Para asegurar la precisión del pequeño volumen a inyectar, se recomienda diluir la droga a 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml usando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar un envase para infusión intravenosa de 50 ml (utilizando indistintamente solución fisiológica salina al 0,9% o dextrosa al 5% en agua) del siguiente modo:

- Extraer y descartar 30 ml del envase para infusión intravenosa (de 50ml) con una jeringa.
- Inyectar el contenido completo de una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 ml restantes en el envase para infusión. Con cuidado, mezcle el contenido del envase.
- Extraiga el volumen requerido de la dilución con una jeringa para administración en la línea intravenosa. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

IF-2019-83970679-APN-DERMAMMT
Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Página 88 de 202

SANOFI

Luego de completada la dilución, el volumen a inyectar puede ser calculado usando la siguiente fórmula [Volumen de la solución diluida (ml) = peso del paciente (Kg) x 0,1] o utilizando siguiente tabla:
Volumen a inyectar en la guía intravenosa luego de completar la dilución

Peso del paciente [Kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar de una dilución con una concentración final de 3 mg/ml [ml]
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

5. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a enoxaparina sódica y a heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular.
- Historia de trombocitopenia inducida por heparina en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes
- Hemorragia mayor activa y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluido accidente cerebrovascular hemorrágico reciente.

6. ADVERTENCIAS

a) ***Generales.*** Las heparinas de bajo peso molecular no deben intercambiarse durante el uso ya que difieren en sus procesos de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto ocasiona diferencias farmacocinéticas y en sus actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, atención especial y cumplimiento de las instrucciones de uso específicas para cada producto en particular.

b) ***Anestesia espinal/epidural.*** Han habido casos de hematomas neuroaxiales (ocasionaron parálisis de larga duración o permanente) cuando se usó enoxaparina sódica concomitantemente con anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez por día o inferiores. El riesgo es mayor con regímenes más altos de dosificación, con el uso de catéteres postoperatorios o con el uso concomitante de otras drogas que afecten la hemostasia (por ej. AINES, Léase: *"Interacciones"*). También parece que el riesgo se incrementa con punción neuroaxial traumática o reiterada o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal.

IF-2019-93970679-APN-DERMAMNMAT
sanofi-aventis Argentina S A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético de la droga (véase: *"Farmacocinética"*). La colocación y remoción del catéter están facilitadas cuando el efecto de enoxaparina es bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto necesario para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

La colocación o remoción de un catéter debe realizarse después de al menos 12 horas de la administración de dosis bajas (20 mg una vez por día, 30 mg una o dos veces por día, o 40 mg una vez por día) de enoxaparina, y por lo menos 24 horas después de la administración de dosis más altas (0,75 mg/kg dos veces por día, 1 mg/kg dos veces por día, o 1,5 mg/kg una vez por día) de enoxaparina. Los niveles Anti-Xa son todavía detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que se evitará un hematoma neuroaxial. Los pacientes que reciben la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un retraso mayor antes de la colocación o remoción del catéter. Así mismo, aunque no se pueda establecer una recomendación específica para el tiempo de una dosis de enoxaparina posterior luego del retiro del catéter, considere retrasar ésta siguiente dosis durante al menos cuatro horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y de los factores de riesgo del paciente. Para los pacientes con un clearance de creatinina <30 ml/minuto, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; considerar duplicar el tiempo de remoción del catéter, por lo menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30 mg una vez al día) y por lo menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).Si el médico decidiera administrar anticoagulación en el marco de anestesia epidural/espinal o punción lumbar, deberá realizar frecuentes monitoreos a fin de detectar cualquier signo y síntoma de deterioro neurológico como, por ejemplo, dolor en la línea media de la espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad en los miembros inferiores) y disfunción de los intestinos o de la vejiga. Indicar a los pacientes que informen al médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos y síntomas antes mencionados. Si se sospechara de signos y síntomas de hematoma espinal, se debe corroborar el diagnóstico en forma urgente e iniciar inmediatamente el tratamiento, incluida descompresión de la médula espinal.

c) ***Trombocitopenia inducida por heparina***. Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (Ver Sección "Contraindicaciones"). Los anticuerpos circulantes pueden persistir por varios años.

La enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes (con más de 100 días) de trombocitopenia inducida por heparina, sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en este caso debe ser tomada luego después de una cuidadosa evaluación de riesgo - beneficio y después de considerar un tratamiento alternativo sin heparina.

d) ***Procedimientos percutáneos de revascularización coronaria***. Para minimizar el riesgo de sangrado después de los procedimientos de revascularización durante el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio no-Q e infarto de miocardio con elevación del segmento ST, se debe adherir precisamente a los intervalos recomendados entre las diferentes dosis de Clexane®. Es importante lograr la hemostasia en el sitio de punción luego de la ISP. En el caso que se utilice un dispositivo de cierre la vaina puede retirarse

IF-2019-83870679-APN-DERAMNMT
sanofi-aventis Argentina S A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la vaina debe retirarse luego de 6 horas desde la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina debe continuar, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de transcurridas 6 a 8 horas de la remoción del catéter introductor. Continuar observando el lugar del procedimiento para la detección de signos de sangrado o de formación de hematomas.

e) ***Embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas.*** El uso de Clexane® Inyectable para tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. En un estudio clínico con mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a las que se les administró enoxaparina (1 mg/kg, dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula y llevaron a la muerte de la madre y el feto. A partir de la comercialización hubo informes aislados de trombosis de válvula en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden tener mayor riesgo de tromboembolismo (ver "*Precauciones: Prótesis valvulares cardíacas mecánicas*").

f) ***Análisis de laboratorio.*** A las dosis para profilaxis de tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente sobre los análisis de tiempo de sangrado y de coagulación sanguínea global, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, podría haber incremento en el APTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada) y en el TC (Tiempo de Coagulación). Los aumentos en el APTT y el TC no están linealmente correlacionados con incremento de la actividad antitrombótica y, por lo tanto, no son adecuados ni confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

7. PRECAUCIONES

a) **No administrar por vía intramuscular.**

b) ***Hemorragia.*** Como con otros anticoagulantes, podría existir sangrado en algún punto (Léase: *"Reacciones adversas"*). En caso de sangrado, investigar el origen e instituir el tratamiento adecuado.

c) La enoxaparina sódica, como otros anticoagulantes, debe ser usada con precaución en situaciones con potencial incrementado de hemorragia, tales como:
- hemostasis deteriorada
- antecedentes de úlcera péptica
- accidente cerebrovascular isquémico reciente
- hipertensión arterial grave no controlada
- retinopatía diabética
- cirugía reciente neuro- u oftalmológica
- Uso concomitante de medicación que afecta la hemostasia. (Léase: *"Interacciones"*.)

d) **Prótesis valvulares cardíacas mecánicas.** El uso de Clexane® inyectable para tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. Hubo informes aislados de trombosis de válvula en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que habían recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Factores confusores, inclusive enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos incluyeron a mujeres embarazadas en quienes la trombosis de la válvula condujo a muerte fetal y materna. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden

IF-2019-83970679-APN-DERMAMNMT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

tener mayor riesgo de tromboembolismo (Léase: *"Advertencias: Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas"*).

e) **Hemorragias en ancianos**. No se observó aumento de la tendencia al sangrado con la administración de dosificaciones en el rango de profilaxis. Los pacientes ancianos (especialmente desde los ochenta años de edad) pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado en los rangos de dosificación terapéutica. Se aconseja realizar un cuidadoso control clínico (Léase: **"Posología/Dosificación: Ancianos" y "Farmacocinética: Ancianos"**).

f) **Deterioro renal.** En pacientes con este problema hay incremento de la exposición a enoxaparina sódica, lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que la exposición a enoxaparina sódica está muy incrementada en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina <30 ml/min), se recomienda realizar ajuste de dosificación tanto en los rangos profilácticos como terapéuticos. Aunque no se requiere ajuste de dosis, se recomienda control clínico cuidadoso en pacientes con deterioro renal moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) (Léase: *"Posología/Dosificación: Deterioro renal" y "Farmacocinética: Deterioro renal"*).

g) **Peso corporal bajo.** Se observó un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas por peso corporal) en mujeres de bajo peso (<45 kg) y hombres de bajo peso (<57 kg), hecho que puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por esta razón se aconseja realizar un cuidadoso control clínico en estos pacientes (Léase: *"Farmacocinética: Peso corporal"*).

h) **Control de la cantidad de plaquetas**. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con heparinas de bajo peso molecular. En el caso de aparecer, la trombocitopenia habitualmente se detecta entre los días 5 y 21 posteriores a la iniciación del tratamiento. Es recomendable realizar recuento de plaquetas antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica y luego regularmente durante el tratamiento. Si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), suspender el tratamiento con enoxaparina sódica y transferir al paciente a otra terapia.

i) **Pacientes obesos.** Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo.
La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC> 30kg/m2) aún no ha sido determinada y no hay consenso para el ajuste de las dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

8. INTERACCIONES

Se recomienda que las sustancias que afectan la hemostasis sean suspendidas antes del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que sean estrictamente necesarias. Incluyen medicaciones tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y AINES (incluido ketorolaco),
- Dextran 40, ticlopidina y clopidogrel,
- Glucocorticoides sistémicos,
- Trombolíticos y anticoagulantes,
- Otros anticoagulantes antiplaquetarios, incluidos los antagonistas de la glicoproteina IIb/IIIa

Si se indica la combinación, se deberá utilizar enoxaparina sódica con cuidadoso control clínico y de laboratorio.

EMBARAZO

En los estudios en animales no se comprobó ningún signo de fetotoxicidad ni de teratogenicidad.

IF-2019-83970679-APN-DERMAMNMT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

En rata gestante fue mínima la transferencia de ^{35}S-enoxaparina a través de la placenta materna al feto.
En los seres humanos no existen evidencias de que enoxaparina sódica cruce la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No se dispone de información respecto del primer y tercer trimestre.
Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y dado que los estudios en animales no son siempre predictores de la respuesta humana, esta droga debe usarse en pacientes embarazadas solo si el médico ha determinado una clara necesidad (véase: *"Advertencias: Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas" y "Precauciones: Prótesis valvulares cardíacas mecánicas"*).

LACTANCIA
En ratas es muy baja la concentración de ^{35}S-enoxaparina o sus metabolitos marcados en la leche durante el período de lactancia.
Se desconoce si enoxaparina sódica no modificada se excreta en la leche materna humana. La absorción de enoxaparina sódica vía oral es improbable. Sin embargo, como precaución, se deberá aconsejar que eviten amamantar a las madres que reciban enoxaparina sódica durante el período de lactancia.
EFECTOS SOBRE LA APTITUD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y LA UTILIZACIÓN DE MÁQUINAS
La enoxaparina sódica no afectó la capacidad para conducir vehículos ni operar maquinarias.
CARCINOGÉNESIS. No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la enoxaparina.
MUTAGENICIDAD. La enoxaparina no produjo mutagénesis en varios estudios *in vitro* (prueba de Ames, el ensayo de mutación en linfocitos de ratón y el ensayo de aberración cromosómica sobre linfocitos humanos) y en la prueba *in vivo* de aberración cromosómica en médula espinal de rata *in vivo.*
TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD, TERATOGENICIDAD Y FETOTOXICIDAD. La enoxaparina no afectó la fertilidad o la capacidad reproductiva en ratas macho y hembra en dosis de hasta 20 mg/kg/día por vía subcutánea. Estudios realizados en ratas y conejas preñadas no evidenciaron efectos teratogénicos o fetotoxicidad atribuibles a la enoxaparina.
TOXICIDAD. Aparte de los efectos anticoagulantes de la enoxaparina, no hubo evidencia en la semana 13 de efectos adversos en estudios sobre toxicidad subcutánea realizados en ratas y perros, y tampoco en la semana 26 en estudios sobre toxicidad subcutánea e intravenosa desarrollados en ratas y en monos.
EMPLEO EN PACIENTES CON DETERIORO RENAL O HEPÁTICO
Véase: *"Posología/Dosificación", "Precauciones"* y *"Farmacocinética"*.

9. REACCIONES ADVERSAS
Enoxaparina ha sido evaluada en estudios clínicos en más de 15.000 pacientes. Estos incluyeron 1776 para profilaxis de la trombosis venosa profunda luego de cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1169 para profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con enfermedad aguda con movilidad severamente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio no-Q y 10.176 para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI).
El régimen de administración de enoxaparina sódica durante estos estudios clínicos varió dependiendo de la indicación. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para profilaxis de la trombosis venosa profunda luego de cirugía o en pacientes con enfermedad aguda con movilidad severamente restringida. En el tratamiento de trombosis

IF-2019-92970579-APN-DERMANMAT
sanofi-aventis Argentina S A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado
Página 18 de 202

SANOFI

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 bien una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable y el infarto de miocardio no-Q, las dosis fueron 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) el régimen de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo seguido por 1 mg/kg SC cada 12 horas.
Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y reportadas en experiencias post comercialización son detalladas a continuación.
Las frecuencias son definidas de la siguiente manera: muy común (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10000 a <1/1000); muy rara (<1/10000) o desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización son clasificadas con una frecuencia "desconocida".

Hemorragias. En estudios clínicos las hemorragias fueron la reacción mas comúnmente reportadas. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas a lo sumo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos[1]). Algunos de estos casos fueron fatales. Como con otros anticoagulantes, podría haber hemorragia en conjunción con otros factores de riesgo asociados tales como lesiones orgánicas propensas a sangrar, procedimientos invasivos o el uso de medicamentos que afectan la hemostasia (Léase: *"Precauciones"* e *"Interacciones"*).

Clasificación MedDRA de Sistema de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes clínicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no-Q	Tratamiento en pacientes con STEMI agudo
Trastornos vasculares	*Muy común:* Hemorragia* *Rara:* Hemorragia retroperitoneal	*Común:* Hemorragia*	*Muy común:* Hemorragia* *Poco frecuente:* Hemorragia intracraneal, Hemorragia retroperitoneal	*Común:* Hemorragia* *Rara:* Hemorragia retroperitoneal	*Común:* Hemorragia* *Poco frecuente:* Hemorragia intracraneal, Hemorragia retroperitoneal

** tales como hematomas, equimosis en lugares distintos del de inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.*

[1]*: En los pacientes quirúrgicos, complicaciones de la hemorragia se considera mayor si: (1) si la hemorragia causó un caso clínico significativo, o (2) si va acompañada de una disminución de la hemoglobina ≥2 g/dl o la transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Hemorragias retroperitoneal e intracraneales fueron siempre consideradas importantes.*

Trombocitopenia y trombocitosis

Clasificación MedDRA de Sistema de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes clínicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no-Q	Tratamiento en pacientes con STEMI agudo

IF-2019-82170579-APN-DERMAMNMT
Sanofi-aventis Argentina S.A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	*Muy común:* Trombocitosis* *Común:* Trombocitopenia	*Poco frecuente:* Trombocitopenia	*Muy común:* Trombocitosis* *Común:* Trombocitopenia	*Poco frecuente:* Trombocitopenia	*Común:* Trombocitosis* Trombocitopenia *Muy rara:* Trombocitopenia inmunoalérgica

: Plaquetas aumentadas >400 g/l

Otras reacciones clínicas relevantes

Estas reacciones se presentan a continuación, independientemente de las indicaciones, por clase de sistema de órganos, intervalo de frecuencia y orden decreciente de gravedad.

Clasificación MedDRA de Sistema de órganos	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmune	*Común:* Reacción alérgica *Rara:* Reacción anafiláctica / anafilactoide (Léase también "Experiencia Post-comercialización).
Trastornos hepatobiliares	*Muy común:* Aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	*Común:* Urticaria, prurito, eritema *Poco frecuente:* Dermatitis bullosa
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	*Común:* Hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, otra reacción en el sitio de inyección * *Poco frecuente:* La irritación local, necrosis de la piel en el sitio de inyección
Investigaciones	*Rara:* Hipercalemia

: tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, bulto, dolor o reacción del lugar de inyección (NOS)

**: niveles de transaminasas >3 veces el límite superior de normalidad*

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Clexane®. Las reacciones adversas son derivadas de reportes espontáneos y por lo tanto la frecuencia es "desconocida" (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Trastornos del Sistema Inmune

- Reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Dolor de cabeza

Trastornos vasculares

- Casos de hematoma espinal (o hematoma neuroaxial) han sido reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica, así como también anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones han dado lugar a distintos grados de lesiones neurológicas incluyendo parálisis a largo plazo o permanente. (Léase "Advertencias: Anestesia espinal/epidural").

IF-2019-83979679-APN-DERMAMNMT
sanofi-aventis Argentina S A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Trastornos del Sistema linfático y sanguíneo
- Anemia hemorrágica
- Casos de Trombocitopenia Inmunoalérgica con trombosis; en algunos de estos la trombosis fue complicada por infarto de órgano o isquemia de las extremidades (Léase "Precauciones: Control de la cantidad de plaquetas".
- Eosinofilia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Vasculitis cutánea, necrosis de la piel que se presenta habitualmente en el lugar de inyección (estos fenómenos han sido generalmente precedidos por púrpura o placas eritematosas, infiltradas y dolorosas). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser interrumpido.
- Nódulos en el sitio de inyección (nódulos inflamatorios, que no fueron recinto quístico de enoxaparina). Se resuelven después de unos pocos días y no debe causar la interrupción del tratamiento.
- Alopecía

Trastornos hepatobiliares
- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético
- Osteoporosis siguiente al tratamiento a largo plazo (más de 3 meses)

10. SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y severidad. La sobredosificación accidental con enoxaparina sódica por vía intravenosa, extracorpórea o subcutánea puede llevar a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de dosis incluso mayores, es muy poco probable que la enoxaparina sódica sea absorbida.

Antídoto y tratamiento. El efecto anticoagulante puede ser neutralizado en gran medida con la inyección intravenosa lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la cantidad de enoxaparina sódica inyectada (1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica si la enoxaparina sódica fue administrada en las 8 horas previas). Puede administrarse una infusión de 0,5 mg de protamina por cada miligramo de enoxaparina sódica si ésta última fue administrada más de 8 horas antes que la protamina o si se ha determinado que se requiere una segunda dosis de protamina. Luego de 12 horas de la inyección de la enoxaparina sódica, la administración de protamina puede no ser requerida. Sin embargo, aún con altas dosis de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica no puede ser nunca neutralizada completamente (máximo alrededor del 60%). Léase prospecto para sales de protamina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

11. PRESENTACIONES

Estuches con 1, 2, 10 y 50 jeringas prellenadas.
Estuches con 1,2, 10 y 50 jeringas prellenadas con sistema de seguridad.
No todas estas presentaciones pueden estar disponibles en su país.

12. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

IF-2019-82970579-APN-DNPM#ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

No almacenar a más de 25ºC. No refrigerar ni congelar.
Las jeringas prellenadas de Clexane® son envases que contienen una sola dosis. DESECHAR TODA PORCIÓN NO USADA DEL PRODUCTO.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, Boulevard Industriel, Zone Industrielle, 76580 – Le Trait, Francia.

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Polonia 50, la Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 42.358
Dirección Técnica: Javier L. Cirrincione, Farmacéutico.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIÓN

Sanofi-Aventis de Chile S.A.
Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, Teléfono: 2 2366 7000

sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 Piso 7 – Montevideo.
Clexane® 20: Reg. M.S.P. N° 28619
Clexane® 40: Reg. M.S.P. N° 28617
Clexane® 60: Reg. M.S.P. N° 36654
Clexane® 80: Reg. M.S.P. N° 36653
Venta bajo receta profesional.
Dirección Técnica: Q.F. María José Bocage
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE TOXICOLOGIA DEL HOSPITAL DE CLINICAS: TELEFONO 1722.

Última Revisión: CCDS V14_Clexane_PI_sav014/Ago19 - Aprobado por Disposición ANMAT N° .....

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-95970619-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 24 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-82368655 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.24 12:57:01 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.24 12:57:03 -03:00

SANOFI

Proyecto de Prospecto Información Para El Paciente

CLEXANE®
enoxaparina sódica
Solución inyectable - vías S.C – I.V. – Línea arterial (hemodiálisis)

Jeringas prellenadas listas para usar con dispositivo de seguridad

VENTA BAJO RECETA Industria francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:
1. Qué es Clexane® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Clexane®
3. Cómo usar Clexane®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clexane®
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES CLEXANE® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Clexane® es una heparina de bajo peso molecular denominada enoxaparina que actúa evitando la formación de coágulos en la sangre.
Este medicamento pertenece al grupo llamado medicamentos anticoagulantes.
Siempre bajo la prescripción de su médico, este medicamento está indicado para:
- Prevención de enfermedad tromboembólica venosa (formación de coágulos en las venas) en pacientes que están cursando una cirugía general u ortopédica, incluyendo cirugía para el tratamiento de cáncer, con un riesgo moderado a alto de tromboembolismo.
- Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes postrados en cama debido a enfermedades agudas tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas.
- Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis (método para eliminar residuos de la sangre).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (formación de coágulos en las venas con o sin embolia pulmonar (obstrucción de la arteria pulmonar).
- Tratamiento de enfermedades del corazón (angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetil salicílico.
- Tratamiento de otras enfermedades del corazón (infarto agudo de miocardio "con elevación del segmento ST" (IAMEST) (tipo de infarto de corazón) incluyendo pacientes que van a

Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-62519209-APN-DERMAMNMT
Página 19 de 202

SANOFI

ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) (tratamiento que se aplica a pacientes para desobstruir una arteria del corazón).

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CLEXANE®

No use Clexane®:

- Si es alérgico (hipersensible) a enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece hemorragias activas (que estén en curso) o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente (obstrucción y rotura con sangrado de algún vaso a nivel cerebral)
- Si tuvo disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) generado por el uso de heparina en los últimos 100 días o si presenta anticuerpos circulantes.

Tenga especial cuidado con Clexane®:

- Si ha sufrido alguna vez una disminución del número de plaquetas (componente de la sangre que interviene en la coagulación) en sangre (trombocitopenia) o formación de trombos debido a la administración de enoxaparina.
- Si sufre una inflamación con úlceras en una membrana interna del corazón (endocarditis séptica).
- Si tiene lesiones en algunos órganos de su cuerpo que le puedan provocar la aparición de hemorragias, como úlcera de estómago o duodeno (en el intestino).
- Si padece procesos hemorrágicos importantes que estén relacionados con algún proceso que regule la detención de una hemorragia, excepto en el caso de que se trate de algún problema de coagulación que no se relacione con la heparina.
- Como cualquier otro anticoagulante, Clexane® puede producir sangrado en cualquier parte del cuerpo.
- Nunca reemplace Clexane® por otra heparina sin consultar con su médico.
- Si se encuentra en alguna situación donde el riesgo de hemorragia es superior al normal, tales como:
  - alteraciones del proceso de coagulación,
  - tener problemas de hígado (insuficiencia hepática),
  - haber padecido anteriormente úlcera debido a un exceso de secreción de ácido (úlcera péptica), presión arterial alta (hipertensión) grave y sin controlar,
  - alteración en la retina del ojo provocada por hipertensión o por diabetes,
  - en intervenciones con anestesia de tipo espinal (en la médula espinal) ó epidural (en una de las membranas que recubren la médula espinal), estar con tubos o sondas de tipo intratecal (en la médula espinal) o justo después de operaciones de ojos o de la cabeza.
- En el caso de someterse a anestesia espinal o epidural, su médico valorará si es conveniente la administración de este medicamento de forma preventiva. En el caso de que se administre informe a su médico si sintiera dolor en la espalda, entumecimiento, debilidad en las piernas o un mal funcionamiento del intestino o la vejiga.
- Si tiene antecedentes (con más de 100 días de ocurrido) de disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) generado por el uso de heparina, sin presentar anticuerpos circulantes. Su médico decidirá si usted debe usar enoxaparina sódica luego de una

IF-2019-83879209-APN-DERMAMNMT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

cuidadosa evaluación de riesgo, beneficio y después de considerar un tratamiento alternativo sin heparina.

- Si tiene más de 80 años, Clexane® utilizado en dosis bajas de forma preventiva no aumentará la posibilidad de que aparezcan hemorragias. Sin embargo, dosis más altas aumentan el riesgo de hemorragia y en este caso su médico posiblemente le realizará algunos análisis de sangre mientras dure el tratamiento.
- Si padece problemas de riñón (insuficiencia renal) no olvide comunicárselo a su médico, ya que existe un aumento del riesgo de hemorragia cuando se usa Clexane®. Su médico le indicará qué dosis de Clexane® deberá usar y valorará la conveniencia de realizarle algunos análisis de sangre (Ver "Cómo usar Clexane®").
- Si es una mujer y pesa menos de 45 kg o un hombre que pese menos de 57 kg debe saber que el uso de Clexane® puede aumentar el riesgo de hemorragia. En ese caso es conveniente que su médico le controle mientras dure el tratamiento.
- Si le están tratando en el hospital de una angina inestable con métodos a través de la piel (revascularización coronaria percutánea), la administración de Clexane® debe estar muy controlada por su médico, ya que tiene un gran riesgo de aparición de hemorragia.
- El uso de Clexane® en personas con válvulas artificiales en el corazón ocasiona generalmente problemas, por lo que si se encuentra en este caso debe comunicárselo a su médico antes de iniciar el tratamiento.
- Si utiliza Clexane® para prevención de formación de coágulos en sus venas (tromboembolismo venoso) y tiene que hacerse análisis de sangre normalmente no afecta a los resultados.
- Este medicamento tiene el riesgo de producirle una disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) entre el día 5 y 21 después de empezar el tratamiento. Por ello, su médico valorará la conveniencia de realizarle algunos análisis de sangre o tomar las medidas apropiadas.
- Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo.
  La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC> 30kg/m2) aún no ha sido determinada y no hay consenso para el ajuste de las dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Niños
No se conoce la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños.

Uso de Clexane® con otros medicamentos
Comunique a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Antes de comenzar el tratamiento con Clexane®, se recomienda interrumpir el uso de medicamentos que puedan afectar a la coagulación, siempre que su médico no considere que deba seguir usándolos.

- Clexane® puede interaccionar con algunos medicamentos para la inflamación y el dolor, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos utilizados en inyección como el denominado ketorolaco;
- medicamentos utilizados para evitar la coagulación que se tomen por vía oral (anticoagulantes orales) y medicamentos que actúan deshaciendo coágulos (trombolíticos);

IF-2019-83979209-APN-DERMAN#ANMAT
Sanofi Aventis Argentina S.A.
Javier L. Carrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

- medicamentos denominados glucocorticoides (medicamentos antiinflamatorios) utilizados por vía inyectable;
- medicamentos que contengan como sustancias activas: ticlopidina (medicamento para hacer la sangre menos espesa), dipiridamol y clopidogrel (medicamentos utilizados para evitar la formación de trombos) y sulfinpirazona (medicamento usado para el tratamiento de la gota)
- medicamentos cuya sustancia activa sea dextrano (sustitutivo del plasma o parte líquida de la sangre) y se administren en inyección;
- medicamentos que actúan evitando la coagulación de la sangre.

En aquellos casos en que su médico considere que es necesario administrarle Clexane® junto con alguno de estos medicamentos, le controlará mediante análisis de sangre y manteniéndole en observación, ya que el riesgo de que aparezcan hemorragias aumenta considerablemente.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Clexane® sólo deberá utilizarse durante el embarazo si su médico así lo ha indicado, y no se recomienda su uso en mujeres embarazadas que tengan una válvula artificial en el corazón por el mayor riesgo de tromboembolismo.

Las madres que reciben Clexane® deberían evitar amamantar.

Conducción y uso de máquinas

No se ha descrito ningún efecto de Clexane® sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR CLEXANE®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de utilizar Clexane® lea atentamente las indicaciones de uso que se dan a continuación.

No lo administre por vía intramuscular.

Tenga en cuenta que las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son equivalentes, por lo que debe seguir la dosificación y el modo de empleo específico para Clexane®.

Las jeringas precargadas de Clexane® son de un solo uso, están listas para su empleo y no tiene que quitarles el aire antes de la inyección.

Su médico le indicará la dosis diaria apropiada y determinará la duración de su tratamiento; no lo suspenda antes ni lo prolongue. La dosificación podrá ser modificada por su médico en función de su respuesta al tratamiento.

Clexane® puede ser administrado por dos vías diferentes, subcutánea (por debajo de la piel) e intravenosa (en la vena). La administración intravenosa debe ser realizada por un profesional.

La vía subcutánea se emplea en todos los tratamientos de Clexane®.

Para el tratamiento de infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, se utiliza la vía subcutánea conjuntamente con la vía intravenosa.

Sanofi-Aventis S.A.
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-92879289-APN-DERMAMNMT

SANOFI

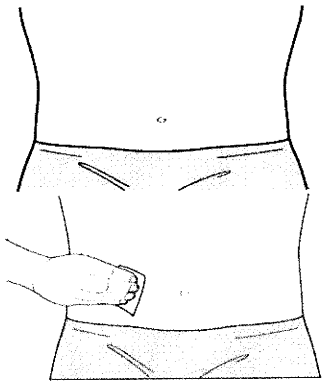
INSTRUCCIONES DE USO – TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

En caso de auto-administración, el profesional de la salud le demostrará cómo debe aplicarse las inyecciones antes de ser dado de alta del hospital. Es fundamental que siga estrictamente estas instrucciones. Si tiene preguntas, asegúrese de que las aclaraciones le sean proporcionadas por el profesional de la salud.

La adecuada inyección subcutánea (debajo de la piel) es fundamental para evitar el dolor y lastimaduras en el sitio de inyección.

Con el fin de evitar pinchazos accidentales después de la inyección, las jeringas prellenadas están equipadas con un sistema de seguridad automático.

Preparar el sito para la inyección

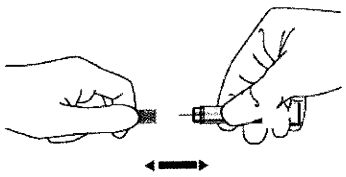


El sitio recomendado para la inyección es en el tejido graso del abdomen inferior. Este debe estar al menos 5 centímetros alejado del ombligo y hacia el costado.

Antes de la inyección, lave sus manos y limpie con alcohol (no frotar) el lugar elegido para la inyección. Seleccione un lugar del abdomen inferior diferente para cada inyección.

Preparar la jeringa antes de la inyección

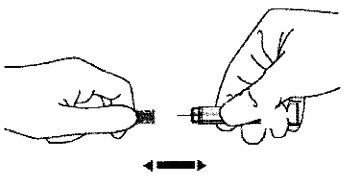
Controlar la fecha de vencimiento en la etiqueta o el estuche. No usar si la fecha de uso es posterior a la fecha de vencimiento.
Controlar que la jeringa no está dañada y que el medicamento es una solución clara sin partículas. Si no es así, utilizar otra jeringa.



Dosis de 20 mg y 40 mg

- Retirar el tapón de protección de la aguja.

Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. Si esto ocurre, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos sobre la jeringa, con la aguja apuntando abajo.
La jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.



Dosis de 60 mg, 80 mg y 100 mg

- Retirar el tapón de protección de la aguja

Ajustar la dosis a inyectar (si es necesario):
La dosis de medicamento a inyectar deberá ajustarse dependiendo del peso del paciente; es así que cualquier exceso de medicamento deberá expulsarse antes de iniciar la inyección. Sostenga la jeringa con la

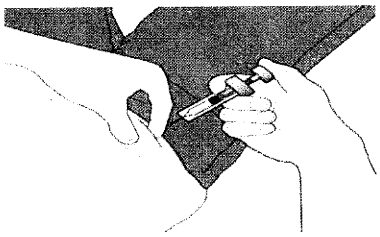
Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cavallone
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-03879209-APN-DERMA#ANMAT

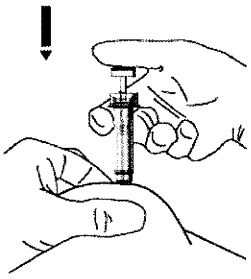
SANOFI

punta hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa), y expulse el exceso de medicación en un recipiente adecuado.
Nota: Si el exceso de medicamento no es descartado antes de la inyección, el dispositivo de seguridad no será activado al finalizar la inyección.
Cuando no hay necesidad de ajustar la dosis, la jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.
Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. En este caso, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos en el cuerpo de la jeringa, con la aguja hacia abajo.

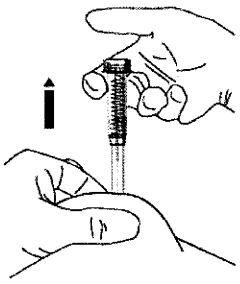
Administración de la inyección (todas las dosis: 20, 40, 60, 80 y 100 mg)



Recostado o sentado en una posición confortable, tomar un pliegue cutáneo sostenido entre el pulgar y el dedo índice.



Mantenga la aguja en ángulo recto con el pliegue cutáneo e inyectar en el pliegue de la piel. Este pliegue de piel debe ser mantenido durante toda la inyección. Complete la inyección utilizando todo el medicamento de la jeringa.



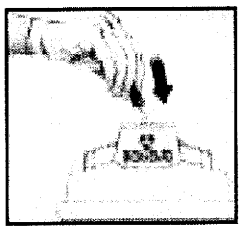
Una vez que el émbolo es presionado hasta el fondo, el sistema de seguridad se activa automáticamente. Esto protege la aguja utilizada.
Nota: Para que se active el sistema de seguridad el émbolo debe ser presionado hacia abajo hasta el fondo.

Extraer la jeringa del sitio de inyección.

Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-82875209-APN-DERMAMNMT
Página 697 de 1202

SANOFI



Descarte inmediatamente la jeringa en un recipiente seguro.

Para mayor información contacte a su médico. Su médico le indicará cómo usar Clexane®: qué dosis se debe administrar y por cuánto tiempo. Siga exactamente las instrucciones de su médico.

- **Uso en enfermos con problemas de hígado**

Si tiene problemas de hígado y utiliza Clexane® con fines preventivos no necesita que le ajusten la dosis.

- **Uso en enfermos con problemas de riñón**

Si tiene problemas de riñón (insuficiencia renal grave con aclaración de creatinina inferior a 30 ml/min) su médico le ajustará convenientemente la dosis. Si su insuficiencia renal es leve generalmente no le ajustará la dosis, pero le hará un seguimiento más riguroso.

- **Uso en mayores de 75 años**

En personas mayores de 75 años se recomienda utilizar Clexane® en dosis bajas, de forma preventiva para no aumentar la posibilidad de que aparezcan hemorragias, ya que las dosis mayores de tratamiento podrían aumentar este riesgo. En este caso su médico posiblemente le realizará algunos análisis de sangre mientras dure el tratamiento.

- **Uso en niños**

No hay experiencia de utilizar este medicamento en niños por lo que no se sabe cuál es su eficacia y seguridad.

- **Si usa más Clexane® del que debiera**

Una sobredosis accidental podría dar lugar a la aparición de hemorragias. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo llevando consigo este prospecto, o llame al Servicio de Información Toxicológica, *(datos de contacto al final del texto)*, indicando el medicamento y la cantidad administrada.

- **Si olvidó utilizar Clexane®**

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Clexane® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Los efectos adversos se clasifican en función de su frecuencia de aparición como:

Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-83879309-APN-DERM#ANMAT

SANOFI

- Muy frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- Raros: pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- Muy raros: pueden afectar a menos 1 por 10.000 pacientes.

Hemorragias
En el 4,2% de los pacientes quirúrgicos se produjeron hemorragias mayores. Algunas de éstas llegaron a producir la muerte.
Las hemorragias pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, principalmente si hay algún otro factor que la favorezca, como pueden ser lesiones en algún órgano interno del cuerpo que pudiera sangrar, cualquier proceso que pueda provocarle alguna herida interna o externa (procedimientos invasivos) o por asociación con otros medicamentos que actúen en el mecanismo de coagulación (hemostasia) (ver apartado "Advertencias y precauciones" y apartado "Uso de Clexane®" con otros medicamentos").
A continuación se detalla el tipo de hemorragia dependiendo del tipo de tratamiento:

Clasificación MedDRA de Sistema de órganos	Prevención de la trombosis profunda en pacientes quirúrgicos	Prevención en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes con trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q
Trastornos de los vasos sanguíneos	*Muy frecuentes:* Hemorragia *Raras:* Hemorragia retroperitoneal (hemorragia que se produce detrás de la membrana que recubre las vísceras)	*Frecuentes:* Hemorragia	*Muy frecuentes:* Hemorragia *Poco frecuentes:* Hemorragia intracraneal (hemorragia que se produce dentro de la cabeza) Hemorragia retroperitoneal	*Frecuentes:* Hemorragia *Raras:* Hemorragia retroperitoneal

Raras: Hematomas en la médula espinal o en la membrana que la recubre (epidural), cuando se ha aplicado una anestesia de tipo intradural/epidural o de tipo punción intradural, cuando el paciente está recibiendo al mismo tiempo Clexane® en dosis preventivas (ver apartado "Advertencias y precauciones").

Trombocitopenia (reducción del número de plaquetas) y trombocitosis (aumento del número de plaquetas)

IF-2019-82979369-APN-DERMAMMAT
Sanofi-Aventis Argentina S A
Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Clasificación MedDRA de Sistema de órganos	Prevención de la trombosis profunda en pacientes quirúrgicos	Prevención en pacientes no quirúrgicos	Tratamiento en pacientes con trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar	Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	*Muy frecuentes:* Trombocitosis *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia	*Muy frecuentes:* Trombocitosis *Frecuentes:* Trombocitopenia	*Poco frecuentes:* Trombocitopenia

Raras: Casos de trombocitopenia inmunoalérgica (disminución en el número de plaquetas provocada por el sistema inmunitario) con trombosis; en este caso puede complicarse con una falta de riego sanguíneo en algún órgano o en alguna extremidad (ver apartado "Advertencias y precauciones").

Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuentes:* Reacción alérgica *Raras:* Reacción anafilactoide / anafiláctica (reacciones alérgicas generales)
Trastornos del hígado y de las vías biliares	*Muy frecuentes:* Aumento de los niveles de las enzimas del hígado en sangre (principalmente transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* Urticaria (irritación), prurito (picor), eritema (enrojecimiento) *Poco frecuentes:* Dermatitis bullosa (ampollas) *Raras:* Vasculitis cutánea (inflamación de vasos sanguíneos en la piel). Este problema desaparece en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ello
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuentes:* En el punto de inyección puede producirse moretones, dolor y otras reacciones tales como edema (hinchazón de la piel por acumulación de líquidos), hemorragia, hipersensibilidad (aumento de la sensibilidad en la zona), inflamación, pequeños bultos, dolor *Poco frecuentes:* En el punto de inyección puede producirse irritación y alteraciones serias de la piel (necrosis cutánea) que se inician con manchas rojizas dolorosas (púrpura y placas eritematosas). En este caso debe suspenderse el tratamiento
Otros trastornos	*Raras:* Hiperpotasemia (aumento de los niveles de potasio en sangre)

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirnincione
Director Técnico
Apoderado

SANOFI

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE CLEXANE®

No almacenar a más de 25ºC. No refrigerar ni congelar.

Las jeringas prellenadas de Clexane® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda porción no usada del producto.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Clexane® solución inyectable en jeringa prellenada

El principio activo es enoxaparina sódica.

Cada jeringa prellenada contiene:	**20mg/0,2ml**	**40mg/0,4ml**	**60mg/0,6ml**	**80mg/0,8ml**	**100mg/1ml**
Enoxaparina sódica	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,2 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8	1 ml

Contenido del envase

Estuches con 1, 2, 10 y 50 jeringas prellenadas.

Estuches con 1,2, 10 y 50 jeringas prellenadas con sistema de seguridad.

No todas estas presentaciones pueden estar disponibles en su país.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Sanofi Winthrop Industrie, Boulevard Industriel, Zone Industrielle, 76580 – Le Trait, Francia

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, la Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 42.358

Dirección Técnica: Javier L. Cirrincione, Farmacéutico

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

IF-2019-82879279-APN-DERMA#ANMAT

SANOFI

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIÓN
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sanofi-Aventis de Chile S.A.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) TELÉFONO: 2 2635 3800
En caso que usted experimente un efecto indeseable, que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníqueselo a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la Autoridad Sanitaria.
Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, Teléfono: 2 2366 7000.

sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 Piso 7 – Montevideo.
Clexane® 20: Reg. M.S.P. Nº 28619
Clexane® 40: Reg. M.S.P. Nº 28617
Clexane® 60: Reg. M.S.P. N° 36654
Clexane® 80: Reg. M.S.P. N° 36653
Venta bajo receta profesional.
Dirección Técnica: Q.F. María José Bocage.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE TOXICOLOGIA DEL HOSPITAL DE CLINICAS: TELEFONO 1722.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V14_PIP_Clexane_sav014/Ago19 - Aprobado por Disposición ANMATN° .....

Javier L. Cirrincione
Director Técnico
Apoderado

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-95971209-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 24 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-82368655 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.24 12:57:48 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.24 12:57:53 -03:00