



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6210-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 14 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-001547-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-1547-18-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEPARINOX / ENOXAPARINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA / IV; aprobada por Certificado N° 54.962

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 N° 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HEPARINOX / ENOXAPARINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA / IV, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.962, 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 prospecto/información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001547-18-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.14 09:22:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.14 09:22:02 -0300'

PROYECTO DE ROTULO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringa prellenada
20 mg/ 0,2 ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 20 mg contiene:
Enoxaparina sódica 20 mg (equivalente a 2.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.2 ml

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver Prospecto interno

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

HEPARINOX® 20 mg
Envase conteniendo: 2 Jeringas prellenadas de 0,2 ml

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.962

DENVER FARMA S.A.


Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

NOTA: El mismo Proyecto de Rótulo se repite para los envases conteniendo 10 jeringas prellenadas.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringa prellenada
40 mg/ 0,4 ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 40 mg contiene:
Enoxaparina sódica 40 mg (equivalente a 4.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.4 ml

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver Prospecto interno

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

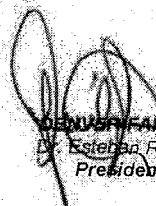
PRESENTACION


HEPARINOX® 40 mg
Envase conteniendo: 2 Jeringas prellenadas de 0,4 ml

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.962
DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

NOTA: El mismo Proyecto de Rótulo se repite para los envases conteniendo 10 jeringas prellenadas.


DENVER FARMA S.A.
Dra. Estelita Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringa prellenada
60 mg/ 0,6 ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 60 mg contiene:
Enoxaparina sódica 60 mg (equivalente a 6.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0,6 ml

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver Prospecto interno

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

HEPARINOX® 60 mg
Envase conteniendo: 10 Jeringas prellenadas de 0,6 ml

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.962

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringa prellenada
80 mg/ 0,8 ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 80 mg contiene:
Enoxaparina sódica 80 mg (equivalente a 8.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.8 ml

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver Prospecto interno.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

HEPARINOX® 80 mg
Envase conteniendo: 10 Jeringas prellenadas de 0,8 ml

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.962

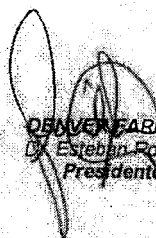
DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringa prellenada
100 mg/ 1,0 ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 100 mg contiene:
Enoxaparina sódica 100 mg (equivalente a 10.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 1,0 ml

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver Prospecto interno

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

HEPARINOX® 100 mg
Envase conteniendo: 2 Jeringas prellenadas de 1,0 ml

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.962

DENVER FARMA S.A.


Natalio Querido 2285


(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garin.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

NOTA: El mismo Proyecto de Rótulo se repite para los envases conteniendo 10 jeringas prellenadas.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260584-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1547-18-4 ROTULO HEPARINOX.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:29 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:30 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SODICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringas prellenadas
20, 40, 60, 80 y 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 20 mg contiene:

Enoxaparina sódica 20 mg (equivalente a 2.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.2 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 40 mg contiene:

Enoxaparina sódica 40 mg (equivalente a 4.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.4 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 60 mg contiene:

Enoxaparina sódica 60 mg (equivalente a 6.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.6 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 80 mg contiene:

Enoxaparina sódica 80 mg (equivalente a 8.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.8 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 100 mg contiene:

Enoxaparina sódica 100 mg (equivalente a 10.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 1.0 ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente antitrombótico – Heparina de bajo peso molecular.

Código ATC: B01AB05.

INDICACIONES

- Profilaxis de enfermedad venosa tromboembólica, especialmente aquella que podría estar relacionada con cirugía general u ortopédica.
- Profilaxis del 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 aspirina.
- Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con elevación de segmento ST (STEMI, ST-Segment Elevation Myocardial Infarction), incluyendo pacientes a ser manejados médicamente ó con subsiguiente Intervención Percutánea Coronaria (IPC).

Un miligramo de Enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular (peso molecular medio: 4.500 daltons). El principio activo es la sal sódica. La distribución por peso molecular es:

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

DENVER FARMA S.A.
Dra. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



La Enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del benciléster 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 Enoxaparina tiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena polisacárida.

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 medidas 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 incluyeron 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 Willerbrand (vWF) desde el endotelio vascular a la circulación sanguínea. Estos factores son conocidos por contribuir al efecto global antitrombótico de Enoxaparina.

Propiedades Farmacocinéticas

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 inter pacientes 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 65% más alta que luego de una 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.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



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/m²) respecto de sujetos control no obesos, pero el Amáx 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").

- Hemodiálisis: En un único estudio realizado, la tasa de eliminación fue similar, pero el ABC fue dos veces más elevado que en la población control después de una dosis intravenosa única de 0.25 o 0.50 mg/kg.

Interacciones farmacocinéticas

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

GENERAL

a) Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej., cirugía abdominal), 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.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej., cirugía ortopédica), 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, iniciando la administración 12 a 24 hs posteriores a la cirugía.

DENVER FARMA S.A
Dra. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



El tratamiento se prescribe habitualmente por un período promedio de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado podría ser apropiado en algunos pacientes, debiendo continuar mientras haya algún riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente pase al estado ambulatorio. Está comprobado que en cirugía ortopédica es beneficioso continuar un tratamiento con 40 mg una vez por día durante 3 semanas a partir de la terapia inicial.

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 el 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 diaria a razón de 1,5 mg/kg, bien a razón de 1mg/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 período 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).

d) Tratamiento de la angina inestable y del infarto de miocardio no-Q

La dosis recomendada es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concomitantemente con aspirina 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 HEPARINOX® 60, 80 y 100 mg.

La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de un bolo IV único de 30 mg más 1 mg/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 debería administrarse entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deberían recibir ácido acetilsalicílico (AAS - Aspirina) 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 el alta hospitalaria, lo que suceda primero.

Para pacientes tratados con intervención coronaria percutánea, si la última administración de Enoxaparina sódica fue menos de 8 horas antes del inflado del balón, no es necesaria ninguna dosificación adicional. Si la última administración fue más de 8 horas antes del inflado del balón, se debería administrar un bolo IV de 0,3 mg/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").

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



Deterioro Hepático

Administrar con precaución a pacientes con deterioro hepático, dado que no se dispone de datos de estudios clínicos al respecto.

Deterioro de la función renal (Véase: "Precauciones: Deterioro renal" y "Farmacocinética: Deterioro renal").

Aun cuando habitualmente no resulta necesario un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min) o moderado (30-50 mL/min) de la función renal, estos pacientes deben ser cuidadosamente observados en la búsqueda de signos o síntomas de sangrado. Los regímenes de dosificación para la profilaxis y el tratamiento de los pacientes con deterioro severo (clearance de creatinina < 30 mL/min) de la función renal se describen en la tabla siguiente:

Dosificación en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina < 30 mL/min)	
Profilaxis en cirugía abdominal	30 mg por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis en cirugía de remplazo de cadera o rodilla	30 mg por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis en pacientes clínicos durante una enfermedad aguda	30 mg por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento en internación de la trombosis venosa profunda aguda, con o sin tromboembolismo pulmonar, cuando se administra concurrentemente con warfarina sódica	1 mg/kg por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin tromboembolismo pulmonar, cuando se administra concurrentemente con warfarina sódica	1 mg/kg por vía subcutánea una vez al día
Profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable y del infarto de miocardio no-Q, cuando se administra concurrentemente con aspirina	1 mg/kg por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento del de infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) en pacientes < de 75 años, cuando se administra concurrentemente con aspirina	30 mg en bolo único por vía endovenosa junto con una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea, seguidos de 1mg/kg por vía subcutánea una vez al día
Tratamiento del de infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) en pacientes ≥ de 75 años, cuando se administra concurrentemente con aspirina	1 mg/kg por vía subcutánea una vez al día (<u>sin</u> bolo inicial)

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

ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea (SC)

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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



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.

HEPARINOX® no debe ser administrado por vía intramuscular. La jeringa prellenada está lista para el uso inmediato. Cuando el médico lo considere, y luego de un entrenamiento apropiado, los pacientes pueden inyectarse el producto por vía subcutánea utilizando las jeringas prellenadas junto con el necesario seguimiento del tratamiento por el profesional

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 50 ml) 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.

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 vía 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

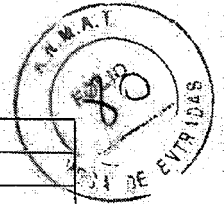
DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL



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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Enoxaparina sódica y a heparina o sus derivados, incluida otras heparinas de bajo peso molecular.
- Hemorragia mayor activa y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluido accidente cerebrovascular hemorrágico reciente.

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:* Como con otros anticoagulantes, ha 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. antiinflamatorios no esteroides (AINES), Léase: "Interacciones"). También parece que el riesgo se incrementa con punción neuroaxial traumática o reiterada, y en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal.

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.

La colocación o remoción de un catéter debe realizarse después de 10 a 12 horas de la administración de dosis profilácticas para tromboembolia venosa profunda, aunque los pacientes que estén recibiendo dosis más altas de Enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces por día ó 1,5 mg/kg una vez) requerirán demorar más tiempo (24 horas). No administrar la dosis subsiguiente de Enoxaparina sódica antes de que hayan transcurrido 2 horas de la remoción del catéter.

Si el médico decidiera administrar anticoagulación en el marco de anestesia epidural/espinal, deberá prestar extrema atención y 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:* La Enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir durante varios años. Si se sospecharan antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, los tests de agregación plaquetaria *in vitro* tienen valor predictivo limitado.

DENVER FARMA S.A
 Dr. Esteban Rossi
 Presidente

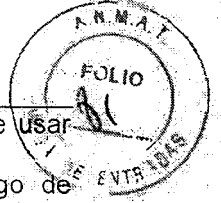
DENVER FARMA S.A
 Dra. Mabel Rossi
 Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



En tales casos debe consultarse con un experto en el área antes de tomar la decisión de usar Enoxaparina sódica.

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 HEPARINOX®. Es importante lograr la hemostasia en el sitio de punción luego de la intervención percutánea. En el caso que se utilice un dispositivo de cierre la vaina puede retirarse 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 HEPARINOX® Inyectable para trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. 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. En dosis más elevadas podría haber incremento en el KPTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada) y en el TC (Tiempo de Coagulación). Los aumentos en el KPTT 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.

PRECAUCIONES

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

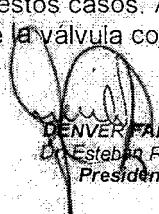
b) *Hemorragia:* Como con otros anticoagulantes, podría existir sangrado en algún punto (Léase: "Reacciones adversas"). En caso de sangrado, investigar el origen e instituir el tratamiento adecuado.

c) *La Enoxaparina sódica, como otros anticoagulantes,* debe ser usada con precaución en situaciones con potencial incremento de hemorragia, tales como:

- hemostasia deteriorada
- antecedentes de úlcera péptica
- accidente cerebrovascular isquémico reciente
- hipertensión arterial grave no controlada
- retinopatía diabética
- cirugía reciente neurológica u oftalmológica
- uso concomitante de medicación que afecta la hemostasia. (Léase: "Interacciones".)

d) *Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:* El uso de HEPARINOX® inyectable para trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis.

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.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

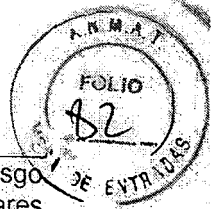

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden 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 se incrementa 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 un ajuste de la 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 ketorolac)
- Dextran 40, ticlopidina y clopidogrel
- Glucocorticoides sistémicos
- Trombolíticos y anticoagulantes
- Otros anticoagulantes antiplaquetarios, incluidos los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

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


Embarazo y lactancia


Embarazo

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

En rata gestante fue mínima la transferencia de ³⁵S-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.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

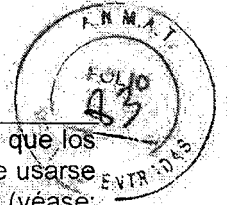

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



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 de ello (véase: "Advertencias: Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas" y "Precauciones: Prótesis valvulares cardíacas mecánicas").

Uso durante la lactancia

En ratas es muy baja la concentración de ³⁵S-enoxaparina o sus metabolitos marcados en la leche durante el periodo 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 periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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.

REACCIONES ADVERSAS

Enoxaparina ha sido evaluada en estudios clínicos en más de 15.000 pacientes.

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 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 reportados en experiencias post comercialización son detalladas a continuación.

Las frecuencias son definidas de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ 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 representaron la reacción adversa más comúnmente reportada. Estas incluyeron hemorragias mayores, reportadas a lo sumo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹). Algunos de estos casos fueron fatales. Como con otros anticoagulantes, podría haber hemorragia en conjunción con otros factores de riesgo asociados

DENVER FARMA S.A.
Dra. Esteban Rossi
Presidente

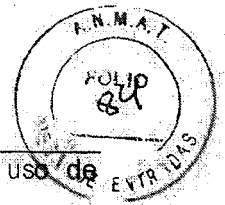
DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



tales como lesiones orgánicas propensas a sangrar, procedimientos invasivos o el uso de medicamentos que afectan la hemostasia (Léase: "Precauciones" e "Interacciones").

Clasificación de MedDRA de Sistemas 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 de MedDRA de Sistemas 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 del sistema sanguíneo y linfático	Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	Poco frecuente: Trombocitopenia	Muy común: Trombocitosis* Común: Trombocitopenia	Poco frecuente: Trombocitopenia	Común: Trombocitosis* 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 Sistemas de órganos	Todas las indicaciones
Trastornos del sistema inmune	Común: Reacción alérgica Rara: Reacción anafiláctica / anafilactoide
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 **; 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 la Enoxaparina. 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)

[Signature]
DENVER FARMA S.A
Dra. Estelita Rossi
Presidente

[Signature]
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



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").

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.

Alopecia:

Trastornos hepatobiliares

Lesión hepática hepatocelular.

Lesión hepática colestásica.

Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético

Osteoporosis siguiente al tratamiento a largo plazo (más de 3 meses)

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-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

SOBREDOSIS

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%). Para mayor información se puede leer el prospecto para sales de protamina.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, a Temperatura Ambiente entre 15° y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

Envase conteniendo:

HEPARINOX® 20 mg/0.2 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 0.2 ml de solución

HEPARINOX® 40 mg/0.4 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 0.4 ml de solución

HEPARINOX® 60 mg/0.6 ml: 10 jeringas prellenadas con 0.6 ml de solución

HEPARINOX® 80 mg/0.8 ml: 10 jeringas prellenadas con 0.8 ml de solución

HEPARINOX® 100 mg/1.0 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 1.0 ml de solución

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.962

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285


(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.


Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Enero 2018

Disposición ANMAT N°:


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260639-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1547-18-4 PROSPECTO HEPARINOX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:38 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:39 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HEPARINOX®
ENOXAPARINA SÓDICA
Solución inyectable subcutánea / IV
Jeringas prellenadas
20, 40, 60, 80 y 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información antes de empezar a utilizar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que pueda tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento sólo puede ser dispensado con receta médica

Qué contiene HEPARINOX®?

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 20 mg contiene:

Enoxaparina sódica 20 mg (equivalente a 2.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.2 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 40 mg contiene:

Enoxaparina sódica 40 mg (equivalente a 4.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.4 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 60 mg contiene:

Enoxaparina sódica 60 mg (equivalente a 6.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.6 ml

Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 80 mg contiene:

Enoxaparina sódica 80 mg (equivalente a 8.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 0.8 ml


Cada jeringa prellenada de HEPARINOX® 100 mg contiene:

Enoxaparina sódica 100 mg (equivalente a 10.000 UI), agua para inyectable c.s.p. 1.0 ml

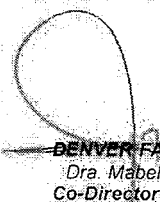
Qué es HEPARINOX® y para qué se utiliza

HEPARINOX® 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:

- Profilaxis de enfermedad venosa tromboembólica, especialmente aquella que podría estar relacionada con cirugía general u ortopédica.
- Profilaxis 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, tipo de infarto de corazón, administrada conjuntamente con aspirina).
- Tratamiento de otras enfermedades del corazón (infarto agudo de miocardio "con elevación del segmento ST" o (IAMEST) (tipo de infarto de corazón) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) (tratamiento que se aplica a pacientes para desobstruir una arteria del corazón).



DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente



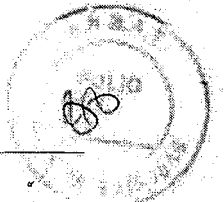
DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



Qué necesita saber antes de empezar a usar HEPARINOX®

No use HEPARINOX®

Si es alérgico (hipersensible) a Enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

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).

Tenga especial cuidado con HEPARINOX®

- 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, HEPARINOX® puede producir sangrado en cualquier parte del cuerpo.
- Nunca reemplace HEPARINOX® por otra heparina sin consultar con su médico.
- Si se encuentra en alguna situación en la que 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) o 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 más de 80 años, HEPARINOX® 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 HEPARINOX®. Su médico le indicará qué dosis de HEPARINOX® deberá usar y valorará la conveniencia de realizarle algunos análisis de sangre. Ver: Cómo usar HEPARINOX®.
- 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 HEPARINOX® 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 HEPARINOX® debe estar muy controlada por su médico, ya que tiene un gran riesgo de aparición de hemorragia.
- El uso de HEPARINOX® 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 HEPARINOX® para prevención de formación de coágulos en sus venas (tromboembolismo venoso) y tiene que hacerse análisis de sangre, el tratamiento normalmente no afecta a los resultados.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

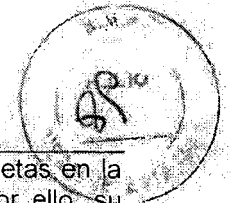

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



- 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 HEPARINOX® con otros medicamentos

Comuníquese 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 HEPARINOX®, se recomienda interrumpir el uso de medicamentos que puedan afectar a la coagulación, siempre que su médico no considere que deba seguir usándolos.

- HEPARINOX® puede interactuar con algunos medicamentos para la inflamación y el dolor, por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos utilizados en inyección como el denominado ketorolac;
- medicamentos utilizados para evitar la coagulación que se tomen por vía oral (anticoagulantes orales) y medicamentos que actúan deshaciendo coágulos (trombolíticos);
- 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 sulfipirazona (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 HEPARINOX® junto con alguno de estos medicamentos, lo controlará mediante análisis de sangre y manteniéndolo 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 quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

HEPARINOX® 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.

HEPARINOX® no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

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

Como usar HEPARINOX®


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.

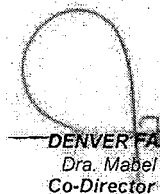
Antes de utilizar HEPARINOX® lea atentamente las indicaciones de uso que se dan a continuación.

No administre HEPARINOX® 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 HEPARINOX®.

Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son para un único uso, están listas para su empleo y no tiene que quitarse el aire antes de la inyección.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

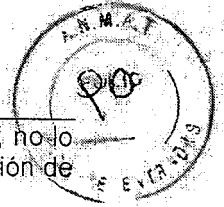

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



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.

HEPARINOX® 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 HEPARINOX®.

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

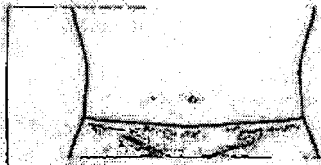
INSTRUCCIONES DE USO

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.

Preparar el sito para la inyección



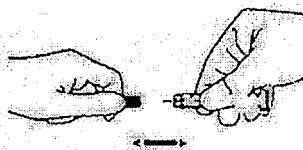
El sitio recomendado para la inyección es en el tejido graso del abdomen inferior. Este debe estar al menos 5 centímetros alejado del ombligo y hacia el costado.



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 pre-llenada 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 debe ajustarse dependiendo del peso del paciente; es así que cualquier exceso de medicamento deberá expulsarse antes de iniciar la inyección.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



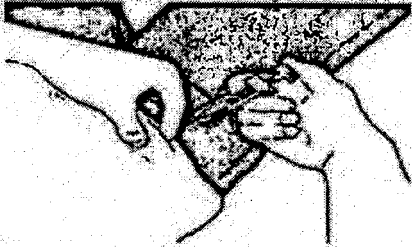
DENVER FARMA

ORIGINAL

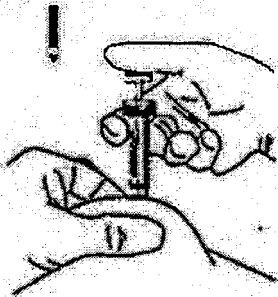


Sostenga la jeringa con la punta hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa), y expulse el exceso de medicación en un recipiente adecuado.
Cuando no hay necesidad de ajustar la dosis, la jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar 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.

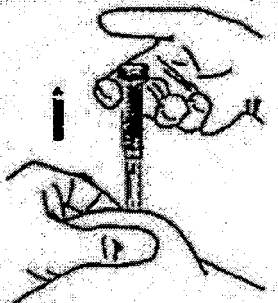
Administración de la inyección (todas las dosis 20, 40, 60, 80 y 100 mg)



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.



Extraer la Jeringa del sitio de Inyección.

Colocar el tapón de protección de la aguja y descartar inmediatamente la jeringa en un recipiente seguro. Para mayor información contacte a su médico.

• *Prevención de la trombosis venosa (formación de coágulos en las venas)*

Si usted se ha sometido a alguna operación quirúrgica, por ejemplo operaciones de abdomen, y por tanto tiene un riesgo moderado de formar algún trombo en la sangre, para prevenirlo, se recomienda una inyección bajo la piel de 20 mg o 40 mg de HEPARINOX® una vez al día. Esta inyección debe realizarse dos horas antes de la operación.

En caso de que la operación sea de tipo ortopédico (operaciones de músculos, articulaciones, ligamentos, tendones, cartilago o huesos) tiene más riesgo de formación de trombos en su sangre, por lo que la dosis debe ser una inyección bajo la piel de 40 mg de HEPARINOX® una vez al día.

Dr. Esteban Possi
DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Possi
Presidente

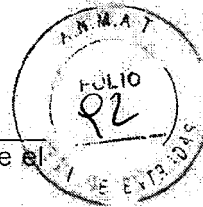
Dra. Mabel Rossi
DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



Esta inyección debe realizarse 12 horas antes de la operación. Su médico podría prolongarle el tratamiento hasta un máximo de 4 semanas.

Si usted no ha sufrido ninguna operación quirúrgica, pero lleva un tiempo inmovilizado o va a estarlo, su médico le indicará que tiene riesgo de formar trombos en su sangre. Si su médico considera que este riesgo es moderado le recetará una inyección por debajo de la piel de 20 mg (2.000 UI) de HEPARINOX® una vez al día. Si por el contrario su médico considera que el riesgo es mayor, la dosis será de una inyección de 40 mg (4.000 UI) bajo la piel una vez al día. La duración del tratamiento dependerá del riesgo de formación de trombos, de sus características, y será decisión de su médico.

Su médico le indicará en cualquier caso la duración del tratamiento con HEPARINOX®.

• *Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis.*

El médico determinará la dosis, normalmente una dosis de 40 mg para un peso de 60 kg es eficaz y bien tolerada.

Si debe someterse a hemodiálisis en condiciones de alto riesgo de tener hemorragias, su médico le administrará una dosis inferior en una o dos punciones.

• *Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (formación de coágulos en las venas)*

La dosis de HEPARINOX® dependerá de su peso, como norma general su médico le recetará una dosis de 1,5 mg/kg de peso una vez al día o de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

Si padece esta enfermedad en un mayor grado de forma que los coágulos obstruyen completamente el paso de la sangre (trastornos tromboembólicos) la dosis será de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

Aunque la duración del tratamiento depende de su médico, normalmente es de 10 días.

Generalmente su médico iniciará su tratamiento con algún medicamento también anticoagulante pero administrado por vía oral y continuará con HEPARINOX® hasta alcanzar el efecto deseado.

• *Tratamiento de enfermedades del corazón (angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q)*

La dosis es de 1 mg/kg de peso cada 12 horas administrada junto con aspirina por vía oral (100 a 325 mg una vez al día).

Su médico le indicará la duración del tratamiento con HEPARINOX®, que normalmente oscila entre 2 y 8 días como máximo.

• *Tratamiento de Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST)*

En esta indicación se deberán utilizar las jeringas graduadas de HEPARINOX® 60, 80 y 100mg.

La posología será la siguiente: una única dosis de 30 mg administrada por vía intravenosa más una dosis de 1mg/kg de peso por vía subcutánea, seguido de la administración de 1 mg/kg de peso por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg para las dos primeras dosis, seguido de 1 mg/kg de peso para las dosis siguientes).

Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (medicamento utilizado para disolver coágulos sanguíneos), HEPARINOX® se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico.

Si tiene 75 años o más y ha sufrido un infarto de miocardio IAMEST, no le deberán administrar inicialmente el medicamento en vena. Deberán iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg de peso por vía subcutánea cada 12 horas (para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg, seguido de 0,75 mg/kg de peso para las siguientes dosis).

La duración recomendada del tratamiento con HEPARINOX® es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

• *Uso en enfermos con problemas de hígado*

Si tiene problemas de hígado y utiliza HEPARINOX® 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*

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

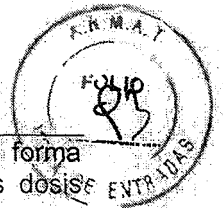
DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



En personas mayores de 75 años se recomienda utilizar HEPARINOX® en dosis bajas de forma preventiva para no aumentar la posibilidad de que aparezcan hemorragias, ya que las dosis mayores 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 HEPARINOX® 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, indicando el medicamento y la cantidad administrada.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

• Si olvidó utilizar HEPARINOX®

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.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, HEPARINOX® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se clasifican en función de su frecuencia de aparición como:

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).

A continuación se detalla el tipo de hemorragia dependiendo del tipo de tratamiento:

	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: Hemorragias Raras: Hemorragia retroperitoneal

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



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 HEPARINOX® en dosis preventivas (ver apartado-Tenga especial cuidado con HEPARINOX®).

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

	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 frecuente: 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

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)
Trastorno 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)

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
- 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

Conservación de HEPARINOX®

Conservar en su envase original, a temperatura Ambiente entre -15°C y 30°C. No refrigerar ni congelar. No exponer a la luz. Las jeringas prellenadas de HEPARINOX® son envases que

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



DENVER FARMA

ORIGINAL



contienen una sola dosis. Desechar toda la porción no usada del producto. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACION

Envase conteniendo:

HEPARINOX® 20 mg/0.2 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 0.2 ml de solución

HEPARINOX® 40 mg/0.4 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 0.4 ml de solución

HEPARINOX® 60 mg/0.6 ml: 10 jeringas prellenadas con 0.6 ml de solución

HEPARINOX® 80 mg/0.8 ml: 10 jeringas prellenadas con 0.8 ml de solución

HEPARINOX® 100 mg/1.0 ml: 2 y 10 jeringas prellenadas con 1.0 ml de solución

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.962

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

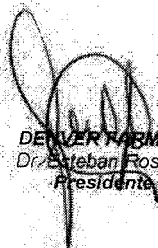
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.


Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Enero 2018

Disposición ANMAT N°:


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260166-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1547-18-4 INF PACIENTE HEPARINOX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:16 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:16 -03'00'