



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6022

BUENOS AIRES, 06 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012004-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OMATEX / ENOXAPARINA SÓDICA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg / 0,2 ml – 40 mg / 0,4 ml – 60 mg / 0,6 ml – 80 mg / 0,8 ml – 100 mg / 1,0 ml, aprobada por Certificado N° 54.130.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

7



DISPOSICIÓN N° 6022

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 80 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada OMATEX / ENOXAPARINA SÓDICA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg / 0,2 ml - 40 mg / 0,4 ml - 60 mg / 0,6 ml - 80 mg / 0,8 ml - 100 mg / 1,0 ml, aprobada por Certificado N° 54.130 y Disposición N° 6168/07, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 15 a 50.

U

9



DISPOSICIÓN N° **6022**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6168/07 los prospectos autorizados por las fojas 15 a 26, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.130 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

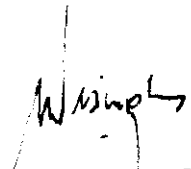
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012004-11-3

DISPOSICIÓN N° **6022**

nc

7 4


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6022** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.130 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OMATEX / ENOXAPARINA SÓDICA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg / 0,2 ml – 40 mg / 0,4 ml – 60 mg / 0,6 ml – 80 mg / 0,8 ml – 100 mg / 1,0 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6168/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009723-07-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7518/07.-	Prospectos de fs. 15 a 50, corresponde desglosar de fs. 15 a 26.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 54.130 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del
mes de ...06 SEP 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-012004-11-3

DISPOSICIÓN Nº 6022

nc

9

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

OMATEX
ENOXAPARINA SODICA
 Solución inyectable

Industria Argentina
 Venta bajo receta

Fórmula

Cada jeringa prellenada de 0,2 ml, contiene:
 Enoxaparina sódica 20 mg.
 Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,2 ml.

Cada jeringa prellenada de 0,4 ml, contiene:
 Enoxaparina sódica 40 mg.
 Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,4 ml.

Cada jeringa prellenada de 0,6 ml, contiene:
 Enoxaparina sódica 60 mg.
 Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,6 ml.

Cada jeringa prellenada de 0,8 ml, contiene:
 Enoxaparina sódica 80 mg.
 Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 0,8 ml.

Cada jeringa prellenada de 1,0 ml, contiene:
 Enoxaparina sódica 100 mg.
 Excipiente: agua para inyectable c.s.p. 1,0 ml.

Acción terapéutica

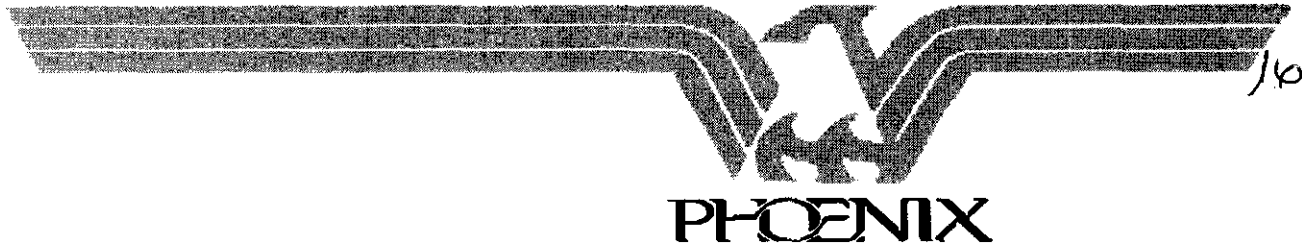
Heparina de bajo peso molecular con acción antitrombótica.
 Código ATC: B01AB05.

Indicaciones

Profilaxis de enfermedad tromboembólica de origen venoso, especialmente en aquellos asociados con cirugía general u ortopédica.
 Profilaxis de tromboembolismo venoso en reposo médico debido a enfermedad aguda.
 Tratamiento de tromboembolismo venoso que se presentan como trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar o ambos.
 Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.
 Tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, incluyendo a pacientes manejados clínicamente como aquellos que requieren intervención coronaria percutánea (ICP) asociado a drogas trombolíticas (fibrino específicos o no fibrino específicos).
 Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

u

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Lamague
 Confirreca Técnica / M.P. 1557
 APODERADA



Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular con un peso molecular medio de aproximadamente 4500 dalton. El principio activo es la sal sódica. La distribución del peso molecular es la siguiente:

< 2000 dalton ≤ 20%

2000 a 8000 dalton ≥ 68%

> 8000 dalton ≤ 18%

La enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del éster bencílico de la heparina derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por 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. Aproximadamente 20% (rango: entre un 15 y un 25%) de la estructura de la enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro en el extremo reductor de la cadena de polisacáridos.

La enoxaparina sódica se caracteriza por tener una razón de actividad antitrombótica sobre actividad anticoagulante mayor que la heparina no fraccionada. A las dosis recomendadas, no afecta significativamente la agregación plaquetaria, la fijación de los fibrinógenos sobre las plaquetas ni los parámetros globales de coagulación sanguínea, como el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) y el tiempo de la protrombina.

Farmacocinética

La enoxaparina se absorbe rápido y en su totalidad tras la inyección subcutánea. La actividad anti Xa máxima en plasma se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección, y las concentraciones máximas se ubican en el orden de las 0,16 UI/ml y las 0,38 UI/ml tras dosis de 20 ó 40 mg, respectivamente. La actividad anti Xa generada se desarrolla en los compartimentos vasculares y la eliminación se caracteriza por una vida media de entre 4 y 5 horas. Tras una dosis de 40 mg, puede haber actividad anti Xa en plasma durante 24 horas.


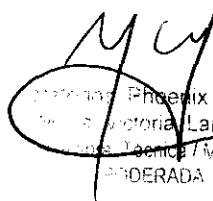
Un bolo endovenoso de 30 mg seguido inmediatamente de una inyección subcutánea de 1 mg/kg cada 12 horas arrojó niveles máximos iniciales anti Xa de 1,16 UI/ml (n = 16) y una exposición promedio igual a un 88% de los niveles estacionarios.

En estado estacionario, se ha observado una correlación lineal entre la eliminación plasmática del componente anti Xa y la eliminación de creatinina, lo que indica que los pacientes con insuficiencia renal presentan una eliminación menor de enoxaparina sódica. En los pacientes con insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina < 30 ml/min), la reiterada aplicación de monodosis diarias subcutáneas de 40 mg aumenta significativamente el ABC (área bajo la curva) del estado estacionario (en promedio, un 65%).

El metabolismo hepático por desulfación y despolimerización también ayuda a la eliminación. La vida media de eliminación quizás se prolongue en los pacientes geriátricos, aunque no se necesita ajustar la dosis en estos casos.

De acuerdo con los resultados de un estudio en el que se aplicaron reiteradas monodosis diarias subcutáneas de 1,5 mg/kg, no sería necesario ajustar la dosis en sujetos obesos (IMC = 30 a 48 kg/m²) con respecto a los sujetos no obesos.

De acuerdo con los análisis de la actividad anti Xa, la enoxaparina no cruza la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo.



 Phoenix S.A.I.C.F.
 Avda. Victoria Larragüe
 Ciudad de la Plata / M.P. 15571
 MONTEVIDEO



PHOENIX

Bajo peso corporal

Considerando dosis no ajustadas al peso, tras una única dosis subcutánea de 40 mg, la exposición al componente anti Xa es 52% mayor en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y 27% mayor en hombres de bajo peso (< 57 kg) que en los controles de peso normal.

Interacciones farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la enoxaparina y los trombolíticos concomitantes.

Posología y modo de administración

Adultos

Profilaxis del tromboembolismo venoso:

En pacientes con riesgo bajo a moderado de tromboembolismo venoso, la dosis recomendada es 20 mg (2000 UI) una vez al día administrada mediante inyección subcutánea durante 7 a 10 días, o hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. En pacientes sometidos a cirugía, la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 2 horas antes de la cirugía. En pacientes con un riesgo alto, tal como cirugía ortopédica, la dosis debe ser de 40 mg diarios (4000 UI diarios) administrada mediante inyección subcutánea y la dosis inicial debe administrarse aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades médicas:

La dosis recomendada de OMATEX es 40 mg (4000 UI) una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento con OMATEX está indicado por un mínimo de 6 días y debe continuarse hasta que el paciente retome la ambulancia, por un periodo máximo de 14 días.

Tratamiento del tromboembolismo venoso:

OMATEX debe administrarse mediante inyección subcutánea una vez al día, con una dosis de 1,5 mg/kg (150 UI/kg). El tratamiento con OMATEX está usualmente indicado durante por lo menos 5 días hasta que se establezca el adecuado tratamiento anticoagulante.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio sin onda Q:

La dosis recomendada de OMATEX es de 1 mg/kg cada 12 horas administrada mediante inyección subcutánea, concomitantemente con aspirina vía oral (100 a 325 mg).

El tratamiento de OMATEX en aquellos pacientes debe indicarse por un mínimo de 2 días y debe continuarse hasta la estabilización del cuadro. La duración usual del tratamiento es 2 a 8 días.

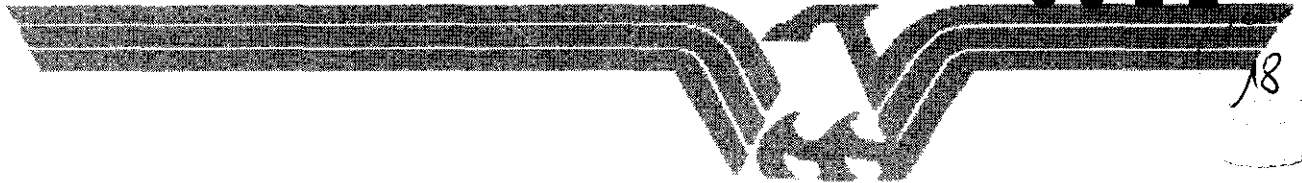
Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST):

La dosis recomendada de OMATEX es una inyección en bolo endovenoso de 30 mg/kg seguido de la administración subcutánea de 1 mg/kg cada 12 horas (máximo de 100 mg para las primeras dos dosis únicamente, seguido de 1 mg/kg para las siguientes dosis).

Cuando se administra concomitantemente con trombolíticos (fibrino específicos o no fibrino específicos), OMATEX debe administrarse entre 15 y 30 minutos luego de iniciarse la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como se haya identificado que padecen IAMEST y deben continuar con este tratamiento (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con OMATEX es de 8 días o hasta que sea dado de alta del hospital, lo que ocurra primero.

Phoenix S.A.I.C.F.
 Dirección: Larrague
 Teléfono: Técnica / MP. 15571
 PODERADA



PHOENIX

Para pacientes a los que se le realizó intervención coronaria percutánea: si la última dosis de OMATEX subcutánea fue administrada antes de las 8 horas previas a que el balón se infló, no se necesita una dosis adicional. Si la última dosis fue administrada más de 8 horas antes de que se infle el balón, un bolo intravenoso de 0,3 mg/kg de OMATEX debe administrarse.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

Una dosis equivalente a 1 mg/kg (100 UI/kg) introducida a la circulación arterial al comienzo de la sesión de diálisis suele ser suficiente para una sesión de 4 horas de duración. Si se encuentran anillos de fibrina, como por ejemplo luego de una sesión mas larga que lo normal, una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg (50 a 100 UI/kg) puede ser administrada. Para pacientes con alto riesgo de hemorragias la dosis debe ser reducida a 0,5 mg/kg (50 UI/kg) para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg (75mg UI/kg) para un acceso vascular único.

Ancianos

Para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ≥ 75 años de edad, no debe usarse una dosis inicial de bolo intravenoso. La dosis inicial debe ser de 0,75 mg/kg subcutánea cada 12 horas (máximo de 75 mg para las primeras dos dosis, seguidos de 0,75 mg/kg en las dosis restantes).

Para otras indicaciones, no es necesario ajustar la dosis en esta población, a menos que la función renal esté deteriorada.

Niños

No se recomienda la administración en esta población, la dosis no ha sido establecida.

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a OMATEX está significativamente aumentada en esta población:

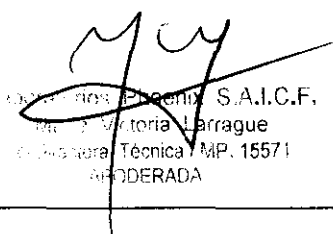
Ajuste de dosis para rangos terapéuticos:

Dosis estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg subcutánea dos veces al día.	1 mg/kg subcutánea una vez al día.
1,5 mg/kg subcutánea una vez al día.	1 mg/kg subcutánea una vez al día.
Unico bolo endovenoso de 30 mg más 1 mg/kg subcutáneo seguido por 1 mg/kg dos veces al día.	Unico bolo endovenoso de 30 mg más 1 mg/kg subcutáneo seguido por 1 mg/kg una vez al día.
Pacientes ancianos ≥ 75 años de edad (solo para IAMEST)	
0,75 mg/kg subcutánea dos veces al día sin bolo inicial.	1 mg/kg una vez al día sin bolo inicial.

Ajuste de dosis para rangos profilácticos:

Dosis estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg subcutáneo una vez al día.	20 mg subcutáneo una vez al día.
20 mg subcutáneo una vez al día.	20 mg subcutáneo una vez al día.

Los ajustes de dosis recomendados no aplican a la indicación de hemodiálisis.


 Industrias Phoenix S.A.I.C.F.
 Av. Victoria Larrague
 Col. Ansonera Técnica / MP. 15571
 MONTERREY, COAHUILA DE ZARAGOZA



Insuficiencia renal leve-moderada:

Aunque no se recomienda ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) o leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia hepática

En ausencia de estudios clínicos, debe tenerse precaución.

Peso corporal

No se recomienda ajuste en la dosis en obesidad o en casos de bajo peso corporal. OMATEX es administrado mediante inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda o para el tratamiento de la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; a través de la línea arterial del circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis; y vía inyección intravenosa (bolo) a través de una vía endovenosa solo para la dosis inicial de IAMEST y antes de la ICP cuando ésta es necesaria. No debe administrarse por vía intramuscular.

Técnica de inyección subcutánea

La jeringa prellenada descartable se provee lista para usar. Aplicar, al paciente acostado, mediante inyección subcutánea profunda. Alternar la administración entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. Introducir la aguja en forma vertical, en toda su longitud 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 – únicamente para IAMEST)

Para la inyección endovenosa, se pueden usar las jeringas prellenadas de 60, 80 ó 100 mg. OMATEX se administra por una línea endovenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para eliminar cualquier otro medicamento de la salida y evitar que se mezclen con aquella, se recomienda lavar el acceso endovenoso elegido con un chorro fuerte y suficiente de solución salina o solución de dextrosa, antes y después de administrar el bolo endovenoso de OMATEX. OMATEX se puede administrar sin riesgos con una solución salina normal (0,9%) o un 5% de dextrosa en agua.

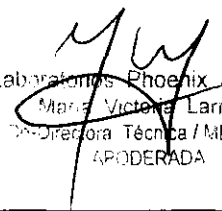
Bolo inicial de 30 mg

Para aplicar el bolo inicial de 30 mg, tome una jeringa graduada prellenada de OMATEX (60, 80 ó 100 mg) y elimine el volumen sobrante hasta que queden en la jeringa solo 30 mg (0,3 ml). Luego, la dosis de 30 mg puede aplicarse directamente sobre el punto de inyección de la línea endovenosa.

Bolo adicional en ICP, con última dosis subcutánea aplicada más de 8 horas antes de la inserción del balón.

En caso de intervención coronaria percutánea (ICP), cuando la última aplicación subcutánea fue más de 8 horas antes del inflado del balón, se debe aplicar un bolo endovenoso adicional de 0,3 mg/kg.

Para garantizar que el pequeño volumen a inyectar sea el exacto, se recomienda diluir el fármaco a 3 mg/ml.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Para obtener una solución de 3 mg/ml con una jeringa precargada de OMATEX de 60 mg, se aconseja usar una bolsa para infusiones de 50 ml (con solución salina normal al 0,9% o con dextrosa en agua al 5%), y proceder de la siguiente manera:

Extraiga con jeringa 30 ml de la bolsa para infusiones y deséchelos. Inyecte los 60 mg de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica en los 20 ml que quedan en la bolsa. Mezcle con cuidado el contenido de la bolsa. Con una jeringa, extraiga el contenido necesario de la solución diluida y adminístrelo en la línea endovenosa (en el puerto o punto de inyección adecuado).

Completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula con la siguiente fórmula:

Volumen de la solución diluida (ml) = Peso corporal del paciente (kg) × 0,1 o empleando la tabla de más abajo: Se recomienda preparar la dilución justo antes de emplearla y desechar lo que sobre después de su utilización.

Volumen de dilución preparada a inyectar por la línea endovenosa

Peso	Dosis requerida (0,3 mg/kg)	Volumen a inyectar con una dilución a 3 mg/ml
kg	mg	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

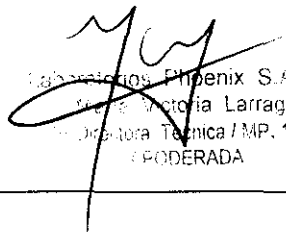
Contraindicaciones

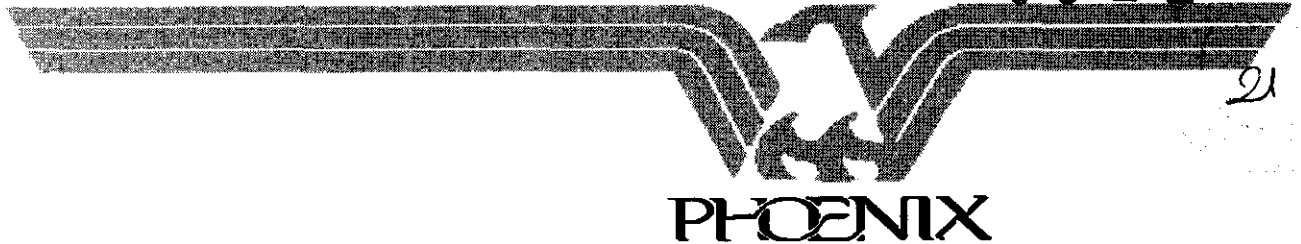
Está contraindicado en pacientes con endocarditis bacteriana aguda, hemorragia profusa activa y situaciones de alto riesgo de hemorragia no controlada —como accidente cerebrovascular hemorrágico reciente y trombocitopenia con prueba de agregación *in vitro* positiva en presencia de enoxaparina—, úlcera gástrica del duodeno activa, hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, la heparina o cualquiera de sus derivados, incluso otras heparinas de bajo peso molecular, e hipersensibilidad al alcohol bencílico. En pacientes tratados con heparina para fines no profilácticos, está contraindicada la anestesia locorregional para cirugías electivas.

Advertencias y precauciones

Las heparinas de bajo peso molecular no son intercambiables, pues todas presentan diferencias en los procesos de fabricación, peso molecular, actividad anti Xa, unidades y concentraciones. Esto se refleja en farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas diferentes (por ejemplo, actividad anti IIa e interacciones plaquetarias). Por lo tanto, hay que prestar atención y cumplir al pie de la letra las instrucciones de cada medicamento específico.

Se debe tener un cuidado extremo cuando se emplee enoxaparina en pacientes con antecedentes de trombocitopenia heparínica, con o sin trombosis.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Calle Victoria Larrague
 Delegación Técnica / M.P. 15571
 (RODERADA)



La trombocitopenia heparínica inmune también puede presentarse con las heparinas de bajo peso molecular, por lo que deben realizarse recuentos plaquetarios antes de iniciar el tratamiento con estos agentes y luego, con frecuencia, durante la terapia. La trombocitopenia, si se presenta, aparece entre los días 5 y 21 después de iniciada la terapia. Por lo tanto, se recomienda hacer recuentos plaquetarios antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica y, en adelante, con una frecuencia regular a lo largo del tratamiento. En la práctica, si se confirma un descenso significativo de las plaquetas (entre 30 y 50% del valor inicial), se debe discontinuar de inmediato el tratamiento con enoxaparina sódica y se debe buscar otra terapia.

Al igual que con cualquier otro anticoagulante, las inyecciones de enoxaparina deben usarse con cautela cuando exista un riesgo potencial de hemorragias, por ejemplo: alteraciones de la hemostasia, antecedentes de úlcera péptica, accidente cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial grave y no controlada, retinopatía diabética, y cirugía neurológica u oftalmológica reciente.

Al igual que con otros anticoagulantes, se pueden producir hemorragias en cualquier punto. Ante una hemorragia, se debe averiguar su origen e implementar el tratamiento adecuado.

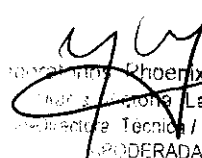
La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona y producir hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y niveles elevados de potasio en plasma, y en pacientes que tomen diuréticos ahorradores de potasio. Al parecer, el riesgo de hiperpotasemia se acrecienta con la duración del tratamiento, pero en general es reversible. En estos pacientes de riesgo, se recomienda medir el potasio en plasma antes de iniciar la terapia heparínica y luego medirlo regularmente, sobre todo si el tratamiento durará aproximadamente más de 7 días.

Al igual que con otros anticoagulantes, con la coadministración de enoxaparina sódica y anestésicos medulares/epidurales o punción medular se han consignado hematomas intramedulares que ocasionaron parálisis prolongadas o permanentes. Estos sucesos son infrecuentes en los regímenes de enoxaparina sódica 40 mg diarios o menores. El riesgo aumenta con dosis mayores de enoxaparina sódica, con la implantación de catéteres permanentes postquirúrgicos o el uso concomitante de otros fármacos que alteren la hemostasia, como los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). El riesgo también parece aumentar con punciones neuroaxiales traumáticas o reiteradas y en pacientes con antecedentes de cirugía de columna o deformaciones de columna.

Para reducir el potencial de hemorragia asociado con la coadministración de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural, se debe siempre tener presente el perfil farmacocinético del medicamento. Es ideal implantar y extraer el catéter cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo.

La implantación o remoción del catéter debe postergarse hasta 10 ó 12 horas después de la dosis profiláctica para TVP, en tanto que, en los pacientes que reciban dosis mayores de enoxaparina sódica (1,5 mg/kg una vez al día), la espera deberá ser aún mayor (24 horas). La dosis siguiente de enoxaparina sódica no se debe dar sino hasta pasadas las 4 horas de la extracción del catéter.

Si el médico decide administrar un anticoagulante incluso en el contexto de una anestesia epidural/medular, se debe tener cuidado extremo y se debe efectuar un monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteración neurológica, como dolor en la línea media de la espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal o vesicular. El médico debe pedir a los pacientes que le informen a él o a la enfermera de inmediato si presentan cualquiera de estos signos o síntomas. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma medular, se debe iniciar en forma urgente el diagnóstico y tratamiento, que ha de incluir la descompresión de la médula espinal.


 Phoenix S.A.T.C.F.
 Calle Larrague
 Edificio Técnico / MP. 15571
 APODERADA



Procedimientos de revascularización coronaria percutánea:

Para minimizar el riesgo de hemorragias posteriores a la instrumentación vascular en el tratamiento de angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q e infarto agudo de miocardio con elevación del intervalo ST, se deben respetar estrictamente los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la homeostasis en la zona de punción tras una ICP. Si se usa un instrumento de cierre, se puede retirar la vaina de inmediato. Si se utiliza un método de compresión manual, se debe retirar la vaina 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si se va a proseguir con el tratamiento, la próxima dosis programada no debería administrarse antes de 6 u 8 horas de extraída la vaina. Se aconseja buscar signos de hemorragia o hematomas en la región quirúrgica.

En algunos pacientes con embolia pulmonar (por ejemplo, aquellos con una inestabilidad hemodinámica grave), se pueden indicar tratamientos alternativos, como trombólisis o cirugía.

Prótesis valvulares:

No se han llevado a cabo estudios adecuados que permitan evaluar la seguridad y efectividad de la enoxaparina sódica para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular. Las dosis profilácticas de enoxaparina no alcanzan para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvulares. La evaluación de estos casos se ve limitada por la presencia de elementos distractores como enfermedades subyacentes o la falta de datos clínicos suficientes. Se ha informado que la terapia fracasó en algunas mujeres embarazadas con prótesis valvulares y tratadas con las dosis totales de anticoagulación. No se puede recomendar el uso de enoxaparina sódica en dicho contexto.

Bajo peso corporal:

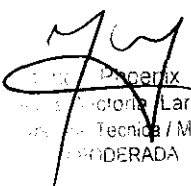
En mujeres y hombres de bajo peso (< 45 y < 57 kg respectivamente), se ha observado un aumento en la exposición a la enoxaparina, dentro de los rangos posológicos profilácticos (no ajustados por peso), lo que puede provocar mayores riesgos de hemorragia. Por eso, se recomienda llevar un control clínico especial de estos pacientes.

Control:

La evaluación del riesgo y el control clínico son las mejores medidas para predecir el potencial de hemorragias. Por lo general, no se requiere ningún control rutinario de la actividad anti Xa. Sin embargo, se lo puede considerar en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular que tienen un mayor riesgo de hemorragia (como los pacientes con insuficiencia renal, geriátricos y de pesos extremos) o presentan hemorragias activas.

Interacciones medicamentosas

Antes de la terapia con enoxaparina, se recomienda discontinuar los siguientes agentes que afecten la hemostasia, a menos que sean imprescindibles: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico, AINEs, incluidos el ketorolac, el dextrano y el clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Si no se puede evitar la combinación, se recomienda emplear la enoxaparina con un control clínico y de laboratorio rigurosos.


 Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Larrague
 Técnica / MP. 15571
 MONTERADA



Interferencias con pruebas de laboratorio

Valores de laboratorio:

A las dosis profilácticas de tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no influye significativamente sobre el tiempo de sangrado ni los parámetros globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria ni la fijación de los fibrinógenos sobre las plaquetas. A dosis mayores, puede haber mayores TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) y TCA (tiempo de coagulación activado). Los aumentos del TTPa y el TCA no están en correlación lineal con los incrementos de la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica; por lo tanto, no sirven ni son parámetros confiables para medir su actividad.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se llevaron a cabo estudios de largo plazo sobre animales que permitan evaluar el potencial carcinogénico de la enoxaparina.

La enoxaparina no resultó mutagénica en pruebas *in vitro* como el test de Ames, la prueba de mutación celular directa con linfoma de ratón y la prueba de aberración cromosómica con linfocitos humanos, ni en la prueba *in vivo* de aberración cromosómica con médula ósea de ratón.

Se descubrió que, a dosis subcutáneas de hasta 20 mg/kg/día, la enoxaparina no produce ningún efecto sobre la fertilidad ni el desempeño reproductivo de ratas macho y hembra.

No hubo evidencias de que la enoxaparina tuviera otros efectos adversos, más allá de sus efectos anticoagulantes, ni en sendos estudios de toxicidad subcutánea de 13 semanas de duración en los que se administraron 15 mg/kg/día a ratas y perros, ni en sendos estudios de toxicidad subcutánea y endovenosa de 26 semanas en los que se administraron 10 mg/kg/día a ratas y monos.

Efectos teratogénicos

Se han llevado a cabo estudios teratogénicos en ratas y conejas preñadas con dosis SC (subcutánea) de hasta 30 mg/kg/día de enoxaparina. No hubo evidencias de teratogénesis ni fetotoxicidad debidas a la enoxaparina.

Embarazo

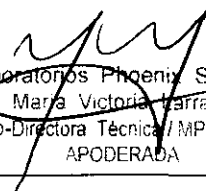
De los estudios animales no surge ninguna evidencia de fetotoxicidad ni teratogénesis. En ratas preñadas, la proporción de enoxaparina marcada con ³⁵S que pasa al feto a través de la placenta materna es mínima.

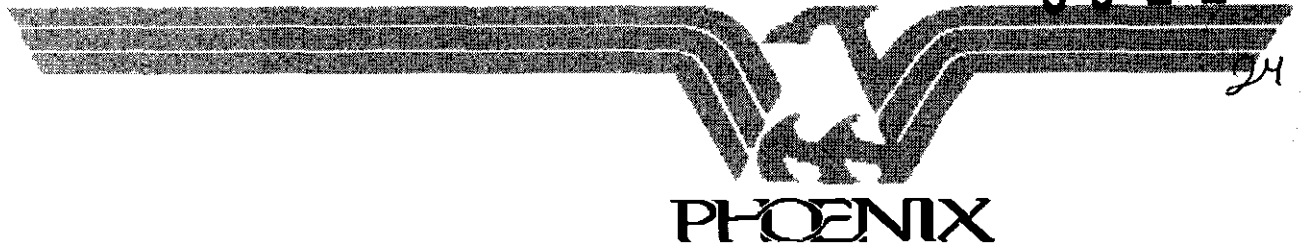
En seres humanos, no hay evidencias de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No existe información disponible sobre el primer y el tercer trimestre.

Como no existen estudios bien desarrollados y controlados sobre mujeres embarazadas, y teniendo en cuenta que no siempre puede predecirse la respuesta humana a partir de los estudios animales, no se debe administrar durante el embarazo a menos que el médico haya establecido su absoluta necesidad.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares

No está bien estudiado el uso de enoxaparina como tromboprolifaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas. En un ensayo clínico sobre mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas, tratadas con 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 culminaron en muerte materna y fetal. A partir de la comercialización, se comunicaron algunos casos aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis valvular que estaban recibiendo


 Laboratorios Phoenix, S.A.I.C.F.
 María Victoria Barrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



enoxaparina como tromboprofilaxis. Es posible que las mujeres embarazadas con prótesis valvulares corran más riesgo de tromboembolismo. No se recomienda emplear enoxaparina sódica en mujeres embarazadas con prótesis valvular.

Lactancia

En ratas lactantes, es muy baja la concentración en leche de enoxaparina o sus metabolitos marcados con ³⁵S. No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta hacia la leche materna. Es improbable que la enoxaparina presente alguna absorción oral. Sin embargo, como precaución, se debe contraindicar el amamantamiento a las madres en período de lactancia que estén recibiendo enoxaparina.

Uso en ancianos

Hemorragia

En pacientes geriátricos, dentro de los rangos profilácticos, no se ha observado ningún aumento en la tendencia a las hemorragias. Es posible que los pacientes geriátricos (en especial los de 80 años o más) corran más riesgo de sufrir complicaciones derivadas de las hemorragias dentro de los rangos terapéuticos. En el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), se observó un mayor número de hemorragias en los pacientes de entre 65 y 75 años, lo que hace suponer que estos pacientes podrían presentar un riesgo mayor de sufrir hemorragias. Se recomienda llevar adelante un control clínico riguroso.

Uso en insuficiencia hepática y renal

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una mayor exposición a la enoxaparina, lo que aumenta el riesgo de sufrir hemorragias. Como la exposición a la enoxaparina aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina < 30 ml/min), se recomienda ajustar la dosis de esta población, tanto en los usos terapéuticos como profilácticos. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina de 30 a 50 ml/min) o leve (eliminación de creatinina de 50 a 80 ml/min), sí se aconseja controlar a estos pacientes con atención. En el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), los datos se limitan a pacientes con niveles de creatinina superiores a los 220 y 175 micromol/l (hombres y mujeres respectivamente).

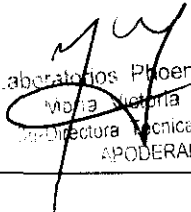
Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La enoxaparina no produce ningún efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Al igual que con otros anticoagulantes, es posible que se produzcan hemorragias si se aplica enoxaparina en presencia de los siguientes factores de riesgo asociados: lesiones orgánicas que pudieran sangrar, procedimientos invasivos o utilización de medicamentos que afecten la hemostasia. Se debe averiguar origen de la hemorragia e implementar el tratamiento adecuado. Se han consignado casos de hemorragia grave, como hemorragia retroperitoneal y endocranial, que en casos infrecuentes han sido fatales.

Se han informado casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de la terapia. Se notificaron casos infrecuentes de trombocitopenia inmunoalérgica, con o sin trombosis. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano comprometido o isquemia de una extremidad.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Directora Técnica / MP 1557
 APODERADA



PHOENIX

La inyección subcutánea de enoxaparina puede seguirse de dolor, hematomas e irritación localizada leve. En casos infrecuentes, se han observado en el área de la inyección unos nódulos inflamatorios duros, que no eran bultos quísticos de enoxaparina. Remiten al cabo de unos días y no deben hacer que se discontinúe la terapia.

Se han consignado casos excepcionales de necrosis cutánea, en general en el área de inyección, tanto con heparinas como heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos suelen estar precedidos de púrpura o placas eritematosas infiltradas y dolorosas. En tales casos se debe discontinuar el tratamiento con enoxaparina.

También puede haber, aunque en ocasiones infrecuentes, reacciones alérgicas cutáneas (erupciones ampollas) o sistémicas, como reacciones anafilácticas/anafilactoides. En algunos casos, tal vez sea necesario discontinuar la terapia.

Se han consignado casos muy infrecuentes de vasculitis cutánea por hipersensibilidad.

Se informaron aumentos asintomáticos y reversibles de los recuentos plaquetarios y las enzimas hepáticas.

Se estableció una asociación entre el tratamiento prolongado con heparinas y el riesgo de osteoporosis. Aunque esto no se ha observado con enoxaparina, no hay que descartar el riesgo de osteoporosis.

Los productos heparínicos pueden provocar hipoaldosteronismo, lo que puede elevar el potasio en plasma. En casos infrecuentes, es posible que se presente una hiperpotasemia clínicamente significativa, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus.

En casos muy infrecuentes se consignaron hematomas intramedulares con el uso concurrente de enoxaparina y la aplicación de anestésicos medulares/epidurales o punción medular o la implantación de catéteres permanentes postquirúrgicos. Estos episodios generaron lesiones neurológicas de diverso calibre, e incluso parálisis prolongada o permanente.


En los pacientes con prótesis valvular, hubo casos infrecuentes de trombosis valvular, en general asociada con una dosificación inadecuada.


Sobredosificación

La enoxaparina oral prácticamente no se absorbe, y ni siquiera la ingesta de dosis orales elevadas debería acarrear consecuencias de gravedad. Se puede tener un control de estas situaciones analizando la actividad anti Xa y anti IIa en plasma.

Las sobredosis accidentales por vía parenteral pueden traer complicaciones hemorrágicas.

Los efectos anticoagulantes se neutralizan en gran medida mediante la inyección endovenosa lenta de protamina; sin embargo, ni siquiera con dosis elevadas de protamina se neutraliza por completo la actividad anti Xa de la enoxaparina sódica (a lo sumo, se neutraliza en un 60%). La dosis inicial de protamina depende de la dosis de enoxaparina suministrada, teniendo en cuenta que la dosis máxima recomendada de protamina es de 50 mg. Los datos sobre la dosificación de protamina para combatir sobredosis de enoxaparina en seres humanos son extremadamente limitados. Los datos disponibles hacen suponer que en las 8 horas siguientes a la administración de enoxaparina, 1 mg de protamina debería neutralizar los efectos de 1 mg de enoxaparina. Si la dosis de enoxaparina superó los 50 mg, sería adecuada una dosis inicial de 50 mg de protamina, que es la monodosis máxima recomendada. Las dosis de las inyecciones subsiguientes de protamina deben basarse más en la respuesta clínica que en los valores anti Xa o anti IIa. El médico también debe tener presente que la cantidad de enoxaparina corporal desciende a un 50% al cabo de 8 horas y a un 33% o menos al cabo de 12 horas. La dosis de protamina dependerá del tiempo transcurrido desde la administración de enoxaparina.





 Laboratorios Phoenix, S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Directora Técnica / NIF. 15571
 APODERADA



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25 °C. No refrigerar ni congelar.

Presentación

OMATEX 40 mg se presenta en envases conteniendo 1, 2, 5, 10 y 20 jeringas prellenadas.

OMATEX 20/ 60/ 80/ 100 mg se presenta en envases conteniendo 2, 5, 10 y 20 jeringas prellenadas.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.130.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15574
APODERADA