

MODELO DE TEXTO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

CLEXANE®
enoxaparina sódica

sanofi aventis

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

- 20 mg/0,2 mL: embalagem com 2 e 10 seringas pré-enchidas com sistema de segurança.
- 40 mg/0,4 mL: embalagem com 2 e 10 seringas pré-enchidas com sistema de segurança.
- 60 mg/0,6 mL: embalagem com 2 seringas pré-enchidas graduadas com sistema de segurança.
- 80 mg/0,8 mL: embalagem com 2 seringas pré-enchidas graduadas com sistema de segurança.
- 100 mg/1,0 mL: embalagem com 2 seringas pré-enchidas graduadas com sistema de segurança.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO (a via de administração varia de acordo com a indicação do produto). USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada seringa pré-enchida de CLEXANE contém:

Apresentação	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
enoxaparina sódica	20,0 mg	40,0 mg	60,0 mg	80,0 mg	100,0 mg
água para injeção q.s.p.	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Diminui o risco de desenvolvimento de uma trombose venosa profunda e sua consequência mais grave, a embolia pulmonar. CLEXANE previne e trata estas duas patologias, evitando sua progressão ou recorrência, além de tratar angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. CLEXANE também evita a coagulação do sangue no circuito de hemodiálise. A duração do tratamento com CLEXANE pode variar de um indivíduo para o outro.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

CLEXANE é indicado para:

- tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar;
- profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;
- profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas;
- prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise;
- tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;

- tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CLEXANE não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- alergia à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS

Não administrar CLEXANE por via intramuscular.

Hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide “Reações Adversas”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

A enoxaparina sódica, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizada com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como:

- alterações na hemostasia;
- história de úlcera péptica;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial grave não controlada por medicamentos;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (ver item Interações Medicamentosas).

Monitoramento da contagem plaquetária

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dias após o início do tratamento com enoxaparina sódica. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com enoxaparina sódica. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

Advertências Gerais

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) não são intercambiáveis, pois existem diferenças entre elas quanto a: processo de fabricação, peso molecular, atividade anti-Xa específica, unidade e dosagem. Isto ocasiona diferenças em suas atividades farmacocinéticas e biológicas associadas, como por exemplo, a atividade antitrombina e a interação com as plaquetas. Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento.

Anestesia espinhal/peridural

Assim como com outros anticoagulantes, foram relatados casos de hematoma intraespinhal com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural, que podem resultar em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses iguais ou inferiores a 40 mg/dia de enoxaparina sódica. O risco destes eventos pode

ser aumentado com administração de doses maiores de enoxaparina sódica, uso de cateter epidural pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostasia, tais como anti-inflamatórios não esteroidais (vide Interações Medicamentosas). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinhais repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinhal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia peridural ou espinhal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco. A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada para 10 - 12 horas após a administração de enoxaparina sódica na profilaxia da trombose venosa profunda, enquanto que em pacientes recebendo doses maiores de enoxaparina sódica (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 horas após a administração. A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 horas após a remoção do cateter.

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinhal, deve-se empregar extrema cautela e monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na região lombar, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem informar imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intraespinhal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinhal, com urgência.

Trombocitopenia induzida pela heparina

CLEXANE deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina, com ou sem trombose. O risco de trombocitopenia induzida por heparina pode persistir por vários anos. Em caso de suspeita de histórico de trombocitopenia induzida por heparina, os testes de agregação plaquetária *in vitro* têm valor preditivo limitado. A decisão do uso de enoxaparina sódica em tais casos deve ser tomada somente por um especialista.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, infarto do miocárdio sem onda Q e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, deve-se respeitar precisamente os intervalos entre doses recomendados de CLEXANE. É importante estabelecer a hemostasia no local da punção após a intervenção coronariana percutânea. Caso tenha sido utilizado um dispositivo de fechamento, a bainha de acesso vascular pode ser removida imediatamente. Caso tenha sido utilizado um método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última administração (intravenosa ou subcutânea) de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica continuar, a próxima dose de enoxaparina sódica programada não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. Deve-se ter atenção especial ao local do procedimento para detecção de sinais de sangramento ou formação de hematoma.

A utilização de CLEXANE não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize CLEXANE caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de CLEXANE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea, conforme recomendado pelo médico.

Gravidez e Amamentação

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de toxicidade ao feto ou malformação fetal. Em ratas prenhes, a passagem de ³⁵S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima.

Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez.

Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e uma vez que os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Em ratas lactantes, a concentração de ³⁵S-enoxaparina sódica ou de seus metabólitos marcados no leite é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável, porém como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com CLEXANE.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de CLEXANE na trombopprofilaxia em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administrou-se enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia) para redução do risco de tromboembolismo, 2 de 8 gestantes desenvolveram coágulos resultando em bloqueio da válvula, resultando em óbitos materno e fetal. Houve relatos isolados de farmacovigilância de trombose em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas enquanto eram medicadas com enoxaparina para trombopprofilaxia. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco de tromboembolismo (vide Advertências – Próteses mecânicas valvulares cardíacas).

Pacientes idosos

Não foi observado aumento na tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Porém, pacientes idosos (especialmente pacientes com idade igual ou maior a 80 anos) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se um monitoramento clínico cuidadoso (vide Posologia).

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica (vide Posologia).

Crianças

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas.

Próteses mecânicas valvulares cardíacas

O uso de CLEXANE não foi adequadamente estudado para casos de trombopprofilaxia em pacientes com próteses valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares que receberam enoxaparina para trombopprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos – incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos foram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo (vide Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência dos rins, existe aumento da exposição à enoxaparina sódica, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição à enoxaparina sódica aumenta

significativamente em pacientes com insuficiência severa dos rins (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. Embora não seja recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso (vide Posologia).

Peso baixo

Um aumento na exposição à enoxaparina sódica em doses profiláticas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres e homens com baixo peso (< 45 kg e 57 kg, respectivamente), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso nestes pacientes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina sódica, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), incluindo o cetorolaco;
- dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar CLEXANE sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado.

Interferência em exames de laboratório

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, sendo, portanto, inadequados e inseguros para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto Físico e Características Organolépticas

Solução límpida, incolor e amarelo pálido.

Instruções de Uso

A via de administração de CLEXANE varia dependendo da indicação do produto (vide Posologia). Abaixo estão descritas as técnicas de injeção subcutânea e bolus intravenoso.

Preparo do local para injeção:

Antes da injeção, lavar as mãos. Limpar (não esfregar) com álcool o local selecionado para injeção. Você deve selecionar um local diferente do abdômen inferior para cada aplicação.

Técnica de injeção subcutânea de seringas pré-enchidas com sistema de segurança:

Em caso de autoinjeção, o profissional da saúde irá informar como administrar suas injeções antes de você sair do hospital. É essencial que você siga exatamente estas instruções. Caso você tenha dúvidas, solicite ao profissional da saúde mais explicações.

A injeção subcutânea aplicada corretamente é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha, as seringas pré-enchidas são providas de um dispositivo de segurança automático.

1. **Preparo da seringa antes da injeção** Retire a capa protetora da agulha (figura 1).

Uma gota pode aparecer na agulha, caso isto ocorra remova-a antes de injetar o medicamento através de batidas suaves no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo.

Para as seringas graduadas de 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL e 100 mg/1,0 mL, pode-se realizar o ajuste da dose a ser injetada (se necessário):

A quantidade do medicamento a ser injetada deve ser ajustada dependendo do peso corpóreo do paciente; conseqüentemente qualquer excesso do medicamento deve ser expelido antes da injeção, segurando a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa). Caso o excesso não seja expelido, o dispositivo de segurança não será ativado ao final da injeção. Quando não houver excesso do medicamento este passo não é necessário.

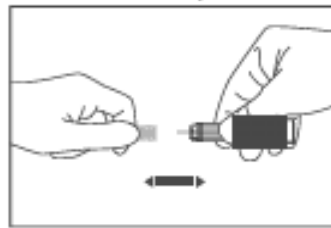


figura 1

Administração da injeção

1. A seringa pré-enchida (20mg/0,2mL e 40mg/0,4mL) já está pronta para uso. Não pressione o êmbolo para expelir qualquer bolha de ar antes de administrar a injeção.
2. A injeção deve ser administrada com o paciente preferencialmente deitado, no tecido subcutâneo da parede abdominal, alternando entre os lados esquerdo e direito.
3. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).



figura 2

4. O dispositivo de segurança é automaticamente ativado, quando o êmbolo é pressionado até o final, deste modo protegendo completamente a agulha usada e sem causar desconforto ao paciente. A ativação do dispositivo de segurança só é possível se o êmbolo for completamente abaixado.

Nota: o dispositivo de segurança somente poderá ser ativado com a seringa completamente vazia. (figura 3)



figura 3

Depois de abertas, as seringas de CLEXANE devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, esta deverá ser descartada.

Técnica de injeção intravenosa (bolus) – Apenas para a indicação de tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:

A enoxaparina sódica deve ser administrada através de uma linha intravenosa e não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possibilidade de mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser lavado com quantidade suficiente de solução salina ou solução dextrose antes e imediatamente após a administração do bolus intravenoso de enoxaparina sódica para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser utilizada com segurança com solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Bolus intravenoso inicial de 30 mg (vide Posologia): utiliza-se uma seringa pré-enchida graduada e despreza-se o excesso do volume da solução injetável contida na mesma, obtendo apenas 30 mg (0,3 mL) de enoxaparina sódica. Aplica-se, então, o conteúdo da seringa diretamente na linha intravenosa.

Bolus adicional para pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea quando a última dose subcutânea de enoxaparina sódica foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide Posologia): para pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea, um bolus intravenoso adicional de 0,3 mg/kg deve ser administrado se a última dose subcutânea de CLEXANE foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado. Para assegurar a precisão do volume a ser injetado, recomenda-se a diluição para uma solução de 3 mg/mL.

Para obter uma solução a 3 mg/mL utilizando uma seringa pré-enchida de 60 mg de enoxaparina sódica, recomenda-se usar uma bolsa de infusão de 50 mL (contendo, por

exemplo, solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água). Com o auxílio de uma seringa, retira-se 30 mL da solução contida na bolsa e despreza-se este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa pré-enchida graduada de 60 mg/0,6 mL. Mistura-se gentilmente a solução final que possui concentração de 3 mg/mL.

Uma vez concluída a diluição, e de acordo com o peso do paciente, retira-se com uma seringa o volume requerido da solução de concentração 3 mg/mL para administração na linha intravenosa. Recomenda-se que esta solução seja preparada imediatamente antes de sua utilização.

O volume a ser injetado na linha intravenosa deve ser calculado utilizando-se a seguinte fórmula: [volume a ser injetado (mL) = peso do paciente (kg) x 0,1]. Também pode ser utilizada a tabela abaixo:

Volume de solução a 3 mg/mL a ser injetado na linha intravenosa		
Peso do paciente (kg)	Dose requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volume de solução a 3 mg/mL a ser injetado (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

POSOLOGIA

A posologia de CLEXANE é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com *risco moderado* os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia à distância, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogênio-terapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com *alto risco* os indivíduos com histórico de tromboembolismo venoso prévio, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

1. Profilaxia da trombose venosa em pacientes cirúrgicos

Em pacientes que apresentam risco moderado de tromboembolismo (por exemplo: cirurgia abdominal), a dose recomendada de CLEXANE é de 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

Em pacientes com alto risco de tromboembolismo (por exemplo: cirurgia ortopédica), a dose recomendada de enoxaparina sódica administrada por via subcutânea é de 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou de 30 mg, duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia.

O tratamento com enoxaparina sódica é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Um tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser continuado enquanto houver risco de tromboembolismo venoso e até que o paciente seja ambulatorial.

A administração única diária de 40 mg de CLEXANE por mais 3 semanas além da profilaxia inicial (em geral, após a alta hospitalar), comprovou ser benéfica em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia espinal/peridural e procedimentos de revascularização coronária percutânea: vide Advertências.

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de enoxaparina sódica, uma vez ao dia, administrada por via subcutânea. A duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 6 dias, devendo ser continuado até que o paciente recupere a capacidade plena de se locomover, por um período máximo de 14 dias.

3. Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

A posologia de CLEXANE recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, administrada por via subcutânea. Para pacientes com tromboembolismo complicado, recomenda-se a dose de 1 mg/kg, duas vezes ao dia.

A enoxaparina sódica é geralmente prescrita por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriado e o tratamento com CLEXANE deve ser mantido até o início do efeito terapêutico do anticoagulante oral, medido através do tempo de protrombina ou do INR (2 a 3).

4. Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise

A dose recomendada é de 1 mg/kg de CLEXANE.

Em pacientes com alto risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/kg quando o acesso vascular for simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser introduzida na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 horas. Entretanto, caso haja o aparecimento de anéis de fibrina por exemplo, após uma sessão mais longa que o normal, deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/kg de CLEXANE.

5. Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

A posologia de CLEXANE recomendada é de 1 mg/kg a cada 12 horas, por via subcutânea, administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia).

Nestes pacientes, o tratamento com CLEXANE deve ser prescrito por no mínimo 2 dias, e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 a 8 dias.

6. Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

A dose recomendada de enoxaparina sódica é um único bolus intravenoso de 30 mg acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea. Após a dose inicial deve-se administrar 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada dose e as demais doses 1 mg/kg via subcutânea). Para pacientes com mais de 75 anos de idade, verifique instruções específicas descritas abaixo em Populações Especiais - Idosos.

Quando administrado em conjunto com um trombolítico (específico para fibrina ou não), a enoxaparina sódica deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos depois do início da terapia fibrinolítica. Todos os pacientes devem receber ácido acetilsalicílico tão logo seja diagnosticado o infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Esta medicação deve ser mantida com dosagem de 75 a 325 mg uma vez ao dia, a menos que haja contraindicação para o seu uso.

A duração recomendada do tratamento com CLEXANE é de 8 dias ou até que o paciente receba alta do hospital, considerando-se o que ocorrer primeiro.

Para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea: se a última dose subcutânea de enoxaparina sódica foi administrada há menos de 8 horas antes de o balão ser inflado, não é necessária dose adicional deste medicamento. Entretanto, caso a última dose subcutânea de CLEXANE tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, uma dose adicional de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Populações Especiais

Idosos

Para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes idosos (com idade igual ou maior a 75 anos), não deve ser administrado o bolus intravenoso inicial de 30 mg. A dose inicial é de 0,75 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada dose e as demais 0,75 mg/kg por via subcutânea).

Para as demais indicações do produto, não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função dos rins esteja prejudicada. (vide Insuficiência renal e Advertências).

Insuficiência renal (Vide Advertências)

Insuficiência severa dos rins: é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência severa dos rins (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), de acordo com as tabelas a seguir, uma vez que a exposição à enoxaparina sódica é significativamente aumentada nesta população de pacientes.

Para uso terapêutico, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência severa dos rins
1 mg/kg por via subcutânea, duas vezes ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
1,5 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade inferior a 75 anos	
30 mg em bolus intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada)	30 mg em bolus intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade maior ou igual a 75 anos	
0,75 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia SEM bolus intravenoso inicial (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada)	1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia SEM bolus intravenoso inicial (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência severa dos rins
40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia
20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Insuficiência dos rins leve e moderada: embora não seja recomendado realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência dos rins moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável que se faça um monitoramento clínico cuidadoso.

Insuficiência do fígado: em decorrência da ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência do fígado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reação muito comum: ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação comum: ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação incomum: ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação rara: ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação muito rara: ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Distúrbios vasculares: foram relatadas hemorragias de grande porte e alguns casos foram fatais. Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente reportadas.

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer hemorragia na presença de fatores de risco associados, tais como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso de medicamentos que afetam a hemostasia (vide Advertências e Interações Medicamentosas).

Prevenção em pacientes cirúrgicos:

- Muito comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal (espaço anatômico atrás da cavidade abdominal)

Prevenção em pacientes sob tratamento médico:

- Comum: hemorragia*

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar:

- Muito comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia dentro do crânio, hemorragia retroperitoneal

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q:

- Comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal

Tratamento em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST:

- Comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

* como hematoma, outras equimoses além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematúria, epistaxe e hemorragia gastrointestinal.

Além disso, na experiência pós-comercialização:

Rara: foram relatados casos de hematoma espinhal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (vide Advertências).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Prevenção em pacientes cirúrgicos

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L)
- Comum: trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas)

Prevenção em pacientes sob tratamento médico

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L)
- Comum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

- Comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L), trombocitopenia
- Muito rara: trombocitopenia imunoalérgica

Adicionalmente, na experiência pós-comercialização:

- Rara: casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose; em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (irrigação deficiente de sangue nas extremidades devido à constrição ou obstrução de seus vasos sanguíneos) (vide Advertências e Precauções).

Outras reações adversas clinicamente relevantes

Estas reações estão apresentadas abaixo, qualquer que sejam as indicações, por sistema órgão classe, frequência e ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema imune:

- Comum: reação alérgica
- Rara: reação anafilática/anafilactoide (reação de hipersensibilidade, conhecida popularmente como alérgica)

Distúrbios hepatobiliares:

- Muito comum: aumento das enzimas hepáticas, principalmente transaminases (níveis de transaminases > 3 vezes o limite superior de normalidade)

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

- Comum: urticária, prurido, eritema
- Incomum: dermatite bolhosa

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

- Comum: hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração (inchaço), dor ou reação)
- Incomum: irritação no local, necrose na pele do local de injeção

Investigação:

- Rara: hiperpotassemia (aumento da dosagem do potássio no sangue)

Adicionalmente, na experiência pós-comercialização:

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- Rara: vasculite cutânea (inflamação da parede de um vaso), necrose cutânea (morte das células da pele) geralmente ocorrendo no local da administração, (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas) ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica. Nódulos no local de injeção (nódulos inflamatórios que não são inclusões císticas de enoxaparina) que desaparecem após alguns dias e não devem ser motivo para interrupção do tratamento.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Sintomas e gravidade

A superdosagem acidental após administração intravenosa, extracorpórea ou subcutânea de CLEXANE pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de enoxaparina sódica após administração oral, mesmo em altas doses, é pouco provável.

Tratamento

Os efeitos anticoagulantes podem ser amplamente neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica foi administrada nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina sódica pode ser administrada se a enoxaparina sódica foi administrada há mais de 8 horas à administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 horas da injeção de enoxaparina sódica, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTES MEDICAMENTOS?

CLEXANE deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) protegido da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de CLEXANE é a enoxaparina sódica. Trata-se de uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. A enoxaparina sódica é um sal de sódio. A distribuição do peso molecular é:

< 2000 dáltons	≤ 20%
2000 a 8000 dáltons	≥ 68%
> 8000 dáltons	≤ 18%

A enoxaparina sódica é obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Sua estrutura é caracterizada por um grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurônico no final não redutor da cadeia e um 2-N, 6-O-dissulfo-D-glicosamina no final redutor da cadeia polissacarídica. Aproximadamente 20% (variando entre 15% e 25%) da estrutura da enoxaparina contém um derivado 1,6 anidro no final redutor da cadeia polissacarídica.

Em um sistema purificado *in vitro*, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg). Estas atividades anticoagulantes são mediadas por antitrombina III (ATIII) resultando em atividade antitrombótica em humanos.

Além da sua atividade anti-Xa/IIa, as propriedades antitrombótica e anti-inflamatória da enoxaparina foram identificadas em indivíduos saudáveis e em pacientes, bem como em modelos não clínicos.

Estes incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação, como fator VIIa, indução da liberação do Inibidor da Via do Fator Tecidual endógeno, assim como uma liberação reduzida de fator de von Willebrand do endotélio vascular para a circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito antitrombótico global da enoxaparina.

Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente com relação ao tempo da atividade plasmática anti-Xa e também com relação à atividade anti-IIa, nos intervalos de dose recomendados após administrações subcutâneas únicas e repetidas e após administração intravenosa única.

A determinação quantitativa das atividades farmacocinéticas anti-Xa e anti-IIa foi realizada por métodos amidolíticos validados com substratos específicos e com a enoxaparina padrão calibrada contra o padrão internacional para heparinas de baixo peso molecular (NIBSC).

Biodisponibilidade e Absorção

A biodisponibilidade absoluta da enoxaparina sódica após administração subcutânea, baseada na atividade anti-Xa, é próxima de 100%.

Os volumes de injeção e concentração de doses no intervalo de 100 – 200 mg/mL não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.

A média da atividade anti-Xa plasmática é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea alcançando, aproximadamente, 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/mL após

administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg e 1,5 mg/kg, respectivamente.

Um bolus intravenoso de 30 mg seguido imediatamente por uma dose subcutânea de 1 mg/kg a cada 12 horas forneceu um pico inicial de níveis de fator anti-Xa igual a 1,16 UI/mL (n = 16) e uma exposição média correspondente a 88% dos níveis do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é alcançado no segundo dia de tratamento.

A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e interpacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia, e de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, em voluntários saudáveis, o estado de equilíbrio é alcançado no 2º dia, com uma taxa de exposição média aproximadamente 15% maior do que após a administração de dose única. O nível de atividade da enoxaparina no estado de equilíbrio é bem previsível pela farmacocinética de dose única. Após administrações subcutâneas repetidas de 1 mg/kg, num regime de 2 vezes ao dia, o estado de equilíbrio é alcançado entre o 3º e o 4º dia, com uma exposição média aproximadamente 65% maior do que após administração de dose única, e as concentrações máxima e mínima médias de aproximadamente 1,2 e 0,52 UI/mL, respectivamente. Baseada na farmacocinética da enoxaparina sódica, esta diferença no estado de equilíbrio é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

A atividade plasmática anti-IIa após a administração subcutânea é aproximadamente 10 vezes menor do que a atividade anti-Xa. A média da atividade máxima anti-IIa é observada aproximadamente 3 - 4 horas após administração subcutânea e alcança 0,13 UI/mL e 0,19 UI/mL após administração repetida de 1 mg/kg, duas vezes ao dia e de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, respectivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é de aproximadamente 5 L e é próximo do volume sanguíneo.

Eliminação e Metabolismo

A enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de *clearance* plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 horas.

A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 4 horas após uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas.

A enoxaparina é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida. O *clearance* renal dos fragmentos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total dos fragmentos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

Características em Populações especiais

Idosos: com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em voluntários idosos comparados a voluntários jovens quando a função renal é normal. Entretanto, como é conhecido que a função renal diminui com o aumento da idade, pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica (vide Pacientes idosos e Posologia).

Insuficiência renal: observou-se uma relação linear entre o *clearance* plasmático de anti-Xa e o *clearance* de creatinina no estado de equilíbrio, o que indica um decréscimo do *clearance* da enoxaparina sódica em pacientes com função renal reduzida. A exposição anti-Xa representada pela AUC, no estado de equilíbrio, é levemente aumentada na insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 50 – 80 mL/min) e moderada (*clearance* de creatinina 30 – 50 mL/min) após repetidas doses subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia. Em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), a AUC no estado de equilíbrio

é significativamente aumentada em média em 65% após repetidas doses únicas diárias subcutâneas de 40 mg (vide Precauções e Posologia).

Peso: após repetidas doses subcutâneas de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, a média da AUC de atividade anti-Xa é levemente maior no estado de equilíbrio em voluntários saudáveis obesos (IMC 30 – 48 kg/m²) em comparação aos voluntários controle não-obesos, enquanto a área máxima não é aumentada. Há menor *clearance* ajustado ao peso em voluntários obesos tratados com doses subcutâneas.

Quando se administram doses não ajustadas ao peso, a exposição da atividade anti-Xa é 52% maior em mulheres de peso baixo (< 45 kg) e 27% maior em homens de peso baixo (< 57 kg), após uma dose subcutânea única de 40 mg, quando comparada aos voluntários controle com peso normal (vide Outros Grupos de Risco).

Hemodiálise: em um único estudo, a taxa de eliminação apresentou-se semelhante, porém a AUC foi duas vezes maior que na população controle, após uma dose intravenosa única de 0,25 ou 0,50 mg/kg.

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da enoxaparina.

A enoxaparina não se mostrou mutagênica em testes *in vitro*, incluindo o teste Ames, o teste de mutação de células de linfoma em camundongos, o teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos e os testes *in vivo* de aberração cromossômica na medula óssea de ratos.

Descobriu-se que a enoxaparina não tem nenhum efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas em doses subcutâneas de até 20 mg/kg/dia. Estudos teratológicos foram conduzidos em ratas e coelhas prenhes em doses subcutâneas de enoxaparina de até 30 mg/kg/dia. Não houve, até agora, nenhuma evidência de efeitos teratogênicos ou fetotoxicidade devido à enoxaparina.

Além dos efeitos anticoagulantes da enoxaparina, não houve evidência de efeitos adversos em doses de 15 mg/kg/dia em 13 semanas de estudos de toxicidade subcutânea, ambos em ratos e cães e em doses de 10 mg/kg/dia em 26 semanas de estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa ambos em ratos e macacos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q ⁽¹⁾

Em um grande estudo multicêntrico, 3171 pacientes incluídos na fase aguda de angina instável ou infarto do miocárdio sem onda Q foram randomizados para receber, em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia), 1 mg/kg de enoxaparina sódica em injeção subcutânea a cada 12 horas, ou heparina não-fracionada por administração intravenosa, ajustada com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Os pacientes foram tratados em ambiente hospitalar por um período mínimo de 2 e máximo de 8 dias, até estabilização clínica, procedimentos de revascularização ou alta hospitalar. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias. A enoxaparina sódica, em comparação à heparina, diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, infarto do miocárdio e óbito, com redução do risco relativo de 16,2% no 14º dia, sustentado durante o período de 30 dias. Além disto, um número menor de pacientes do grupo tratado com enoxaparina sódica foi

submetido à revascularização por angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) ou enxerto arterial coronariano (15,8% de redução do risco relativo no 30º dia).

Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST ⁽²⁾

Em um grande estudo multicêntrico, 20479 pacientes diagnosticados com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, elegíveis para receberem terapia fibrinolítica, foram randomizados para receber: 1) enoxaparina sódica em bolus intravenoso único de 30 mg acompanhado de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de doses subcutâneas de 1 mg/kg a cada 12 horas; ou, 2) heparina não-fracionada por administração intravenosa, ajustada com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) por 48 horas. Todos os pacientes também foram tratados com ácido acetilsalicílico por um período mínimo de 30 dias. A estratégia posológica de enoxaparina foi ajustada para pacientes acometidos por insuficiência renal severa e para pacientes idosos com idade igual ou superior a 75 anos. As injeções subcutâneas de enoxaparina foram administradas por um período máximo de 8 dias ou até que o paciente recebesse alta do hospital (considerando o que ocorresse primeiro).

Em um subgrupo deste mesmo estudo, 4716 pacientes foram submetidos a intervenção coronariana percutânea recebendo suporte antitrombótico com fármaco do estudo cego. Portanto, para pacientes que utilizaram a enoxaparina, a intervenção coronariana percutânea foi realizada com enoxaparina (sem troca) utilizando-se o regime estabelecido em estudos prévios, por exemplo, caso a última dose subcutânea tenha sido administrada há menos de 8 horas antes de o balão ser inflado, não se administra dose adicional e caso a última dose subcutânea tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, administra-se uma dose adicional de 0,3 mg/kg através de bolus intravenoso.

A enoxaparina sódica quando comparada com a heparina não-fracionada reduziu significativamente a incidência do desfecho primário, uma combinação de morte por qualquer causa ou reinfarcto do miocárdio nos primeiros 30 dias após a randomização [9,9 % no grupo tratado com enoxaparina, comparado a 12,0 % no grupo tratado com heparina não-fracionada] com uma redução relativa do risco igual a 17 % ($P < 0,001$).

Os benefícios do tratamento com enoxaparina, evidenciados por uma série de resultados de eficácia, surgiram em 48 horas, tempo no qual houve uma redução de 35 % do risco relativo de reinfarcto do miocárdio, quando comparado com o tratamento com heparina não-fracionada ($P < 0,001$).

O efeito benéfico da enoxaparina no desfecho primário foi consistente entre os subgrupos principais do estudo, incluindo idade, sexo, local do infarcto, histórico de diabetes, histórico de infarcto do miocárdio anterior, tipo do fibrinolítico administrado e tempo para tratamento com o fármaco em estudo.

Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina, quando comparado com o tratamento com heparina não-fracionada, em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea dentro de 30 dias após a randomização (23% de redução do risco relativo) ou em pacientes tratados com terapia medicamentosa (15% de redução do risco relativo, $P = 0,27$ para interação).

A incidência do desfecho composto de morte, reinfarcto do miocárdio ou hemorragia intracranial (uma medida do benefício clínico líquido), considerando-se os 30 primeiros dias, foi significativamente menor ($p < 0,0001$) no grupo tratado com enoxaparina (10,1%) quando comparado com o grupo tratado com heparina não-fracionada (12,2%), representando uma redução de 17% do risco relativo em favor do tratamento com CLEXANE.

O efeito benéfico da enoxaparina no desfecho primário, observado durante os primeiros 30 dias, foi mantido por um período de acompanhamento de 12 meses.

INDICAÇÕES

- Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados, devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas;
- Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise;
- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;
- Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções de Uso

A via de administração de CLEXANE varia dependendo da indicação do produto (vide Posologia). Abaixo estão descritas as técnicas de injeção subcutânea e bolus intravenoso.

Preparo do local para injeção:

Antes da injeção, lavar as mãos. Limpar (não esfregar) com álcool o local selecionado para injeção. Você deve selecionar um local diferente do abdômen inferior a cada aplicação.

Técnica de injeção subcutânea de seringas pré-enchidas com sistema de segurança:

A injeção subcutânea aplicada corretamente é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha, as seringas pré-enchidas são providas de um dispositivo de segurança automático.

Preparo da seringa antes da injeção:

1. Retire a capa protetora da agulha (figura 1).
Uma gota pode aparecer na agulha, caso isto ocorra, remova-a antes de injetar o medicamento através de batidas suaves no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo.

Para as seringas graduadas de 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL e 100 mg/1,0 mL, pode-se realizar o ajuste da dose a ser injetada (se necessário):

A quantidade do medicamento a ser injetada deve ser ajustada dependendo do peso corpóreo do paciente; conseqüentemente qualquer excesso do medicamento deve ser expelido antes da injeção, segurando a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa). Caso o excesso não seja expelido, o dispositivo de segurança não será ativado ao final da injeção. Quando não houver excesso do medicamento este passo não é necessário.

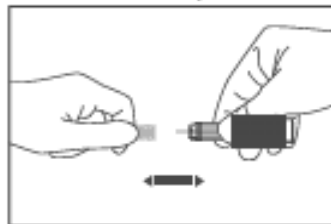


figura 1

Administração da injeção

1. A seringa pré-enchida (20mg/0,2mL e 40mg/0,4mL) já está pronta para uso. Não pressione o êmbolo para expelir qualquer bolha de ar antes de administrar a injeção.
2. A injeção deve ser administrada com o paciente preferencialmente deitado, no tecido subcutâneo da parede abdominal, alternando entre os lados esquerdo e direito.
3. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).



figura 2

4. O dispositivo de segurança é automaticamente ativado, quando o êmbolo é pressionado até o final, deste modo protegendo completamente a agulha usada e sem causar desconforto ao paciente. A ativação do dispositivo de segurança só é possível se o êmbolo for completamente abaixado.
Nota: o dispositivo de segurança somente poderá ser ativado com a seringa completamente vazia. (figura 3)

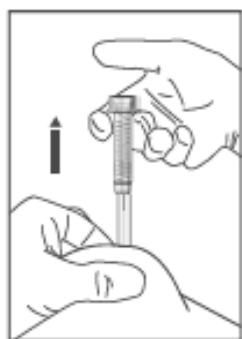


figura 3

Depois de abertas, as seringas de CLEXANE devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, esta deverá ser descartada.

Técnica de injeção intravenosa (bolus) – Apenas para a indicação de tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:

A enoxaparina sódica deve ser administrada através de uma linha intravenosa e não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possibilidade de mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser lavado com quantidade suficiente de solução salina ou solução dextrose antes e imediatamente após a administração do bolus intravenoso de enoxaparina sódica para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser utilizada com segurança com solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Bolus intravenoso inicial de 30 mg (vide Posologia): utiliza-se uma seringa pré-enchida graduada e despreza-se o excesso do volume da solução injetável contida na mesma, obtendo apenas 30 mg (0,3 mL) de enoxaparina sódica. Aplica-se, então, o conteúdo da seringa diretamente na linha intravenosa.

Bolus adicional para pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea quando a última dose subcutânea de enoxaparina sódica foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide Posologia): para pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea, um bolus intravenoso adicional de 0,3 mg/kg deve ser administrado se a última dose subcutânea de CLEXANE foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado. Para assegurar a precisão do pequeno volume a ser injetado, recomenda-se a diluição para uma solução de 3 mg/mL.

Para obter uma solução a 3 mg/mL utilizando uma seringa pré-enchida de 60 mg de enoxaparina sódica, recomenda-se usar uma bolsa de infusão de 50 mL (contendo, por exemplo, solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água). Com o auxílio de uma seringa, retira-se 30 mL da solução contida na bolsa e despreza-se este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa pré-enchida graduada de 60 mg/0,6 mL. Mistura-se gentilmente a solução final que possui concentração de 3 mg/mL.

Uma vez concluída a diluição, e de acordo com o peso do paciente, retira-se com uma seringa o volume requerido da solução de concentração 3 mg/mL para administração na linha intravenosa. Recomenda-se que esta solução seja preparada imediatamente antes de sua utilização.

O volume a ser injetado na linha intravenosa deve ser calculado utilizando-se a seguinte fórmula: [volume da solução diluída (mL) = peso do paciente (kg) x 0,1]. Também pode ser utilizada a tabela abaixo:

Volume de solução a 3 mg/mL a ser injetado na linha intravenosa		
Peso do paciente (kg)	Dose requerida = 0,3 mg/kg (mg)	Volume de solução a 3 mg/mL a ser injetado (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

POSOLOGIA

A posologia de CLEXANE é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com *risco moderado* os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia à distância, doença pulmonar ou

cardíaca crônica, estrogenerioterapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com *alto risco* os indivíduos com histórico de tromboembolismo venoso prévio, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

1. Profilaxia da trombose venosa em pacientes cirúrgicos:

Em pacientes que apresentam risco moderado de tromboembolismo (por exemplo: cirurgia abdominal), a dose recomendada de CLEXANE é de 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

Em pacientes com alto risco de tromboembolismo (por exemplo: cirurgia ortopédica), a dose recomendada de enoxaparina sódica administrada por via subcutânea é de 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou de 30 mg, duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia.

O tratamento com enoxaparina sódica é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Um tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser continuado enquanto houver risco de tromboembolismo venoso e até que o paciente seja ambulatorial.

A administração única diária de 40 mg de CLEXANE por mais 3 semanas além da profilaxia inicial (em geral, após a alta hospitalar), comprovou ser benéfica em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia espinal/peridural e procedimentos de revascularização coronária percutânea: vide Advertências.

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de enoxaparina sódica, uma vez ao dia, administrada por via subcutânea. A duração do tratamento deve ser de no mínimo 6 dias, devendo ser continuado até que o paciente recupere a capacidade plena de se locomover, por um período máximo de 14 dias.

3. Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

A posologia de CLEXANE recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, administrada por via subcutânea. Em pacientes com tromboembolismo complicado, recomenda-se a administração da dose de 1 mg/kg, duas vezes ao dia.

O tratamento com a enoxaparina sódica é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriado e o tratamento com CLEXANE deve ser mantido até o início do efeito terapêutico do anticoagulante oral, medido através do tempo de protrombina ou do INR (2 a 3).

4. Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise

A dose recomendada é de 1 mg/kg de CLEXANE.

Em pacientes com alto risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/kg quando o acesso vascular for simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser introduzida na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 horas. Entretanto, caso haja o aparecimento de anéis de fibrina por exemplo, após uma sessão mais longa que o normal, deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/kg de CLEXANE.

5. Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

A posologia de CLEXANE recomendada é de 1 mg/kg a cada 12 horas, por via subcutânea, administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia).

Nestes pacientes, o tratamento com CLEXANE deve ser prescrito por no mínimo 2 dias, e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 a 8 dias.

6. Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

A dose recomendada de enoxaparina sódica é um único bolus intravenoso de 30 mg acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea. Após a dose inicial deve-se administrar 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada dose e as demais doses 1 mg/kg por via subcutânea). Para pacientes com mais de 75 anos de idade, verifique instruções específicas descritas abaixo em Populações Especiais - Idosos.

Quando administrado em conjunto com um trombolítico (específico para fibrina ou não), a enoxaparina sódica deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos depois do início da terapia fibrinolítica. Todos os pacientes devem receber ácido acetilsalicílico tão logo seja diagnosticado o infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Esta medicação deve ser mantida com dosagem de 75 a 325 mg uma vez ao dia, a menos que haja contraindicação para o seu uso.

A duração recomendada do tratamento com CLEXANE é de 8 dias ou até que o paciente receba alta do hospital, considerando-se o que ocorrer primeiro.

Para pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea: se a última dose subcutânea de enoxaparina sódica foi administrada há menos de 8 horas antes de o balão ser inflado, não é necessária dose adicional deste medicamento. Entretanto, caso a última dose subcutânea de CLEXANE tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, uma dose adicional de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Populações Especiais

Idosos

Para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes idosos (com idade igual ou maior a 75 anos), não deve ser administrado o bolus intravenoso inicial de 30 mg. A dose inicial é de 0,75 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada dose e as demais 0,75 mg/kg por via subcutânea).

Para as demais indicações do produto, não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função dos rins esteja prejudicada (vide Insuficiência renal, Advertências e, Propriedades farmacocinéticas).

Insuficiência renal (vide Advertências)

Insuficiência renal severa: é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), de acordo com as tabelas a seguir, uma vez que a exposição à enoxaparina sódica é significativamente aumentada nesta população de pacientes.

Para uso terapêutico, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal severa
1 mg/kg por via subcutânea, duas vezes ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
1,5 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia	1 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade inferior a 75 anos	

30 mg em bolus intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 100 mg cada)	30 mg em bolus intravenoso único acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)
Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade maior ou igual a 75 anos	
0,75 mg/kg por via subcutânea duas vezes ao dia SEM bolus intravenoso inicial (as duas primeiras doses subcutâneas devem ser de no máximo 75 mg cada)	1 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia SEM bolus intravenoso inicial (a primeira dose subcutânea deve ser de no máximo 100 mg)

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal severa
40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia
20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia	20 mg por via subcutânea, uma vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Insuficiência renal leve e moderada: embora não seja recomendado realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável que se faça um monitoramento clínico cuidadoso.

Insuficiência hepática: em decorrência da ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deve administrá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte o paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

ADVERTÊNCIAS

Não administrar CLEXANE por via intramuscular.

Hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide Reações Adversas). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

A enoxaparina sódica, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizada com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como:

- alterações na hemostasia;
- histórico de úlcera péptica;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial severa não controlada por medicamentos;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (vide Interações Medicamentosas).

Monitoramento da contagem plaquetária

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com enoxaparina sódica. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com enoxaparina sódica. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

Advertências Gerais

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) não devem ser intercambiáveis, pois existem diferenças entre elas quanto a: processo de fabricação, peso molecular, atividade anti-Xa específica, unidade e dosagem. Isto ocasiona diferenças em suas atividades farmacocinéticas e biológicas associadas, como por exemplo, a atividade antitrombina e a interação com as plaquetas. Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento.

Anestesia espinal/peridural

Assim como com outros anticoagulantes, foram relatados casos de hematoma intraespinal com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinal/peridural, que podem resultar em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses iguais ou inferiores a 40 mg/dia de enoxaparina sódica. O risco destes eventos pode ser aumentado com a administração de doses maiores de enoxaparina sódica, uso de cateter epidural pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostasia, tais como antiinflamatórios não esteroidais (vide Interações Medicamentosas). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinais repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia peridural ou espinal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco (vide Propriedades Farmacocinéticas). A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada para 10 - 12 horas após a administração de enoxaparina sódica na profilaxia da trombose venosa profunda, enquanto que em pacientes recebendo doses maiores de enoxaparina sódica (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 horas após a administração. A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 horas após a remoção do cateter.

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinal, deve-se empregar extrema cautela e monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na região lombar, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intraespinal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinal, com urgência.

Trombocitopenia induzida pela heparina

CLEXANE deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida pela heparina, com ou sem trombose. O risco de trombocitopenia induzida por heparina pode persistir por vários anos. Em caso de suspeita de histórico de trombocitopenia induzida por heparina, os testes de agregação plaquetária *in vitro* têm valor preditivo limitado. A decisão do uso de enoxaparina sódica em tais casos deve ser tomada somente por um especialista.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, infarto do miocárdio sem onda Q e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, deve-se respeitar precisamente os intervalos entre as doses recomendados de CLEXANE. É importante estabelecer a hemostasia no local da punção após a intervenção coronariana percutânea. Caso tenha sido utilizado um dispositivo de fechamento, a bainha de acesso vascular pode ser removida imediatamente. Caso tenha sido utilizado um método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última administração (intravenosa ou subcutânea) de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica continuar, a próxima dose de enoxaparina sódica programada não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. Deve-se ter atenção especial ao local do procedimento para detecção de sinais de sangramento ou formação de hematoma.

A utilização de CLEXANE não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de CLEXANE administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou subcutânea, conforme prescrição médica.

Gravidez e Lactação

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de ³⁵S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima.

Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez.

Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e uma vez que os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Em ratas lactantes, a concentração de ³⁵S-enoxaparina sódica ou de seus metabólitos marcados no leite é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável, porém, como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com CLEXANE.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de CLEXANE na trombopprofilaxia em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administrou-se enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia) para redução do risco de tromboembolismo, 2 de 8 gestantes desenvolveram coágulos resultando em bloqueio da válvula, resultando em óbitos materno e fetal. Houve relatos isolados de farmacovigilância de trombose em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas enquanto eram medicadas com enoxaparina para trombopprofilaxia. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maiores risco de tromboembolismo (vide Advertências - Próteses mecânicas valvulares cardíacas).

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Não foi observado aumento na tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Porém, pacientes idosos (especialmente pacientes com idade igual ou superior a 80 anos) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se um monitoramento clínico cuidadoso (vide Posologia e Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica. (vide Posologia).

Crianças

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas.

Próteses mecânicas valvulares cardíacas

O uso de CLEXANE não foi adequadamente estudado para casos de trombopprofilaxia em pacientes com próteses valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares que receberam enoxaparina para trombopprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos – incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos foram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo (vide Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição à enoxaparina sódica, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição à enoxaparina sódica aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. Embora não seja recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso (vide Posologia e Propriedades Farmacocinéticas).

Peso baixo

Um aumento na exposição à enoxaparina sódica em doses profiláticas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres e homens de baixo peso (< 45 kg e < 57 kg, respectivamente), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso nestes pacientes (vide Propriedades Farmacocinéticas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina sódica, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o ceterolaco;
- dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar CLEXANE sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado.

Interferência em exames de laboratório

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, sendo, portanto, inadequados e inseguros para o monitoramento da atividade da enoxaparina sódica.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A enoxaparina foi avaliada em mais de 15.000 pacientes que receberam enoxaparina em estudos clínicos. Estes estudos incluíram 1776 para profilaxia de trombose venosa profunda seguida de cirurgia ortopédica ou abdominal em pacientes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 para profilaxia de trombose venosa profunda em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita, 559 para tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, 1578 para tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q e 10.176 para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

O regime de enoxaparina sódica administrada durante estes estudos clínicos varia dependendo da indicação. A dose de enoxaparina sódica foi de 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia para profilaxia de trombose venosa profunda seguida de cirurgia ou em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita. No tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, pacientes recebendo enoxaparina foram tratados também com uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas ou uma dose de 1,5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia. Nos estudos clínicos para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas e no estudo clínico para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, o regime de enoxaparina sódica foi de 30 mg por via intravenosa em bolus seguida de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas.

As reações adversas observadas nestes estudos clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização estão detalhadas abaixo:

As frequências estão definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raro ($< 1/10000$).

Os eventos adversos não observados em estudos clínicos, mas que foram reportados na experiência pós-marketing estão classificados na frequência "rara".

Distúrbios vasculares:

em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente reportadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, reportadas quando muito em 4,2% dos pacientes (pacientes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais.

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer hemorragia na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia (vide Advertências, Outros grupos de risco e Interações Medicamentosas).

Profilaxia em pacientes cirúrgicos:

- Muito comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal

Profilaxia em pacientes sob tratamento médico:

- Comum: hemorragia*

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar:

- Muito comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q:

- Comum: hemorragia*
- Rara: hemorragia retroperitoneal

Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:

- Comum: hemorragia*
- Incomum: hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

* como hematoma, outras equimoses além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematúria, epistaxe e hemorragia gastrointestinal.

Adicionalmente, na experiência pós-comercialização:

Rara: foram relatados casos de hematoma espinhal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (vide Advertências).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Profilaxia em pacientes cirúrgicos

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L)
- Comum: trombocitopenia

Profilaxia em pacientes sob tratamento médico

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L)
- Comum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

- Incomum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

- Comum: trombocitose (aumento de plaquetas > 400 g/L), trombocitopenia
- Muito rara: trombocitopenia imunoalérgica

Adicionalmente, na experiência pós-comercialização:

Rara: casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose: em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (vide Advertências).

Outras reações adversas clinicamente relevantes

Estas reações estão apresentadas abaixo, qualquer que sejam as indicações, por sistema órgão classe, frequência e ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema imune:

- Comum: reação alérgica
- Rara: reação anafilática/anafilactoide

Distúrbios hepatobiliares:

- Muito comum: aumento das enzimas hepáticas, principalmente transaminases (níveis de transaminases > 3 vezes o limite superior de normalidade)

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

- Comum: urticária, prurido, eritema
- Incomum: dermatite bolhosa

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

- Comum: hematoma no local da injeção, dor no local da injeção, outras reações no local da injeção (como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, tumoração, dor ou reação)
- Incomum: irritação no local, necrose na pele do local de injeção

Investigação:

- Rara: hiperpotassemia

Adicionalmente, na experiência pós-comercialização:

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- Rara: vasculite cutânea, necrose cutânea geralmente ocorrendo no local da administração (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica. Nódulos no local de injeção (nódulos inflamatórios que não são inclusões císticas de enoxaparina) que desaparecem após alguns dias e não devem ser motivo para interrupção do tratamento.

SUPERDOSE

Sintomas e gravidade

A superdosagem acidental após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea de CLEXANE pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de enoxaparina sódica após a administração oral, mesmo em altas doses, é pouco provável.

Tratamento

Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica foi administrada nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina sódica pode ser administrada se a enoxaparina sódica foi administrada há mais de 8 horas à administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 horas da injeção de enoxaparina sódica, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

ARMAZENAGEM

CLEXANE deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da luz.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0276

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5.854

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

180 Rue Jean Jaurès – 94702 Maisons-Alfort - França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 – Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca registrada

Indústria Brasileira

IB030210A

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote, data de fabricação e vencimento: vide embalagem.