

# ENOXALOW<sup>®</sup>

Blau Farmacêutica S.A.

Solução injetável

20 mg/0,2 mL; 40 mg/0,4 mL; 60 mg/0,6 mL; 80 mg/0,8 mL e 100 mg/1,0 mL

**MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09**

**ENOXALOW®**  
**enoxaparina sódica**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável. Embalagens contendo 20, 40, 60, 80 ou 100 mg de enoxaparina sódica em cada seringa preenchida. Embalagens contendo 1 ou 10 seringas e 1 ou 10 seringas com sistema de segurança BD Preventis™.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica .....	20 mg
água para injetáveis q.s.p. ....	0,2 mL

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica .....	40 mg
água para injetáveis q.s.p. ....	0,4 mL

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica .....	60 mg
água para injetáveis q.s.p. ....	0,6 mL

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica .....	80 mg
água para injetáveis q.s.p. ....	0,8 mL

Cada seringa preenchida contém:

enoxaparina sódica .....	100 mg
água para injetáveis q.s.p. ....	1,0 mL

**I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Prevenção da coagulação no circuito de circulação extra corpórea durante a hemodiálise em pacientes renais crônicos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo clínico aberto, aleatório, cruzado amostral e intervencionista avaliou a eficácia e tolerabilidade do medicamento ENOXALOW® (enoxaparina sódica) em voluntários sadios versus outros medicamentos existentes no mercado brasileiro contendo enoxaparina. Nesse estudo foram avaliadas a inibição da atividade Xa e a dosagem TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada). O medicamento ENOXALOW® (enoxaparina sódica) mostrou-se não inferior ao medicamento comparador para enoxaparina obtendo uma atividade média de anti-Xa de 0,34 UI/mL durante 4 horas de confinamento.

Não houve reações inesperadas para ambos os medicamentos garantindo a segurança de ENOXALOW® (enoxaparina sódica). Em outro estudo realizado em pacientes insuficientes renais crônicos realizando tratamento de hemodiálise cujo objetivo era comprovar a segurança do uso do medicamento ENOXALOW® (enoxaparina sódica) e a avaliação de não inferioridade clínica, observada pelos critérios de manutenção da coagulação do circuito extra corpóreo durante a hemodiálise e a curva de efeito farmacodinâmico da enoxaparina sódica verificada pela dosagem dos marcadores TTPa, anti-Xa e anti-IIa, o medicamento ENOXALOW® (enoxaparina sódica) mostrou-se não inferior ao medicamento comparador para enoxaparina sódica.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Farmacologia**

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 daltons, indicada para prevenção da coagulação do circuito de circulação extra corpórea durante a hemodiálise em pacientes renais crônicos.

Em 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 U.I./mg).

A enoxaparina é obtida através de despolimerização da heparina não fracionada e consiste de cadeias de polissacarídeo com um peso médio entre 4.000 e 5.000 daltons.

Sua estrutura é caracterizada por um grupo ácido 2-O-silfo-4-ene piranosurônico ao final do grupo não redutor e uma 2-N, 6-O-dissulfo-D-glucosamina ao final do grupo redutor da cadeia.

Em estudos efetuados em animais, a enoxaparina demonstrou apresentar atividade antitrombótica.

**Toxicologia****Toxicidade aguda**

Para ratos a DL50 por via oral é de 779.000 UI/Kg.

Para ratos a DL50 por via intravenosa é de 391.821 UI/Kg.

**Toxicologia crônica**

Os animais não mostraram sinais de toxicidade após um mês de administração do medicamento.

**Farmacocinética**

Conforme a literatura, os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente em relação ao tempo de atividade plasmática anti-Xa, e também, em relação à atividade antitrombina em doses superiores a 40 mg, administrada em uma única vez.

**Distribuição**

O volume aparente de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é aproximadamente 5 litros.

#### **Eliminação**

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.

O clearance renal dos metabólitos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção total de metabólitos ativos e não ativos é de 40% da dose. A enoxaparina é excretada pela urina, na forma íntegra e de metabólito.

Em pacientes idosos e portadores de insuficiência renal, a enoxaparina possui maior meia vida de 6 a 7 horas.

Como não ocorre acúmulo plasmático da substância, não há necessidade de ajustar as doses destes pacientes.

A partir do segundo trimestre da gravidez, a atividade anti-Xa da enoxaparina não atravessa a barreira placentária.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ENOXALOW® (enoxaparina sódica) é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade a enoxaparina sódica;
- Endocardite bacteriana aguda ou pacientes portadores de endocardite e prótese valvular;
- Alterações graves da hemostasia;
- Lesões orgânicas que levem ao sangramento;
- Trombocitopenia em pacientes com prova de agregação positiva in vitro na presença de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal ativa;
- Acidente vascular cerebral recente, com exceção da existência de embolização sistêmica;

**Enoxalow® é contraindicado na faixa etária pediátrica.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Não administrar ENOXALOW® (enoxaparina sódica) por via intramuscular.

A enoxaparina sódica, assim como qualquer outro anticoagulante, deve ser utilizada com cautela em pacientes com alto risco de hemorragia, bem como nos casos abaixo descritos:

- 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.

Assim como com outros anticoagulantes, foram relatados casos de hematoma intra-espinhal com o uso de enoxaparina sódica junto com anestesia espinhal/peridural, que pode resultar em paralisia prolongada ou permanente. Esses eventos são raros com o uso de doses de até 40 mg/dia de enoxaparina sódica. Em doses superiores, o risco está aumentado, assim como em casos de uso junto com medicamentos como antiinflamatórios não esteroidais, uso de cateter epidural pós-operatório, traumatismos ou punções espinhais repetidas.

O uso do ENOXALOW® (enoxaparina sódica) bem como de outras enoxaparinas sódica não foi adequadamente estudado para casos de tromboprofilaxia 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 tromboprofilaxia. 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.

#### **Idosos**

Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica 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 eliminação reduzida da enoxaparina sódica. Não é necessário ajuste posológico em idosos, a menos que a função renal esteja prejudicada.

#### **Hemorragias em idosos**

Não foi observado aumento na tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Pacientes idosos (especialmente pacientes  $\geq 80$  anos de idade) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se monitorização clínica cuidadosa (ver item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

#### **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.

Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição de enoxaparina sódica, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição a enoxaparina sódica aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal severa (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 3-30 mL/min) e leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar monitorização clínica (ver item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

#### **Peso baixo**

Um aumento na exposição a enoxaparina sódica em doses profiláticas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres de baixo peso ( $< 45$  Kg) e homens de baixo peso ( $< 57$  Kg), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar monitorização clínica cuidadosa nestes pacientes.

#### **Monitorização da contagem plaquetária**

O risco de trombocitopenia induzida pela heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o quinto e vigésimo primeiro dia após o início do tratamento com a enoxaparina sódica.

Recomenda-se, portanto, a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com a 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.

#### **Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)**

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

#### **Trombocitopenia induzida pela heparina**

ENOXALOW® (enoxaparina sódica) deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com história 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 trombocitopenia induzida por heparina, os testes in vitro de agregação plaquetária têm valor preceptivo 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, a bainha de acesso vascular deve permanecer no local durante um período de 6 a 8 horas após a administração da enoxaparina sódica. A próxima dose de enoxaparina sódica programada não deve ser administrada antes de 6 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.

#### **Gravidez e Lactação**

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de 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 como 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.

Como a concentração de enoxaparina sódica marcada ou de seus metabólitos no leite é muito baixa em ratas lactantes e por desconhecer-se se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano, não se recomenda o uso do medicamento durante o período de amamentação.

#### **Categoria de risco na gravidez: B.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Crianças**

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

#### **Insuficiência hepática**

Devido à ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

#### **Pacientes submetidos à 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.

**Informe seu médico ou cirurgião-dentista se alguma vez apresentou alguma reação não habitual ou de tipo alérgico a enoxaparina ou produtos derivados de carne de porco ou vaca e também se é alérgico a alguma substância ou a certos alimentos, conservantes e corantes.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetem a hemostasia antes do início do tratamento com enoxaparina sódica, a menos que seu uso seja estritamente indicado, tais como:

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o ceterolaco;
- dextrano 40, ticlopidina e clopidrogel;
- glicocorticóides 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 ENOXALOW® sob monitorização clínica e laboratorial apropriadas.

#### **Exames laboratoriais**

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 altas doses. 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.

A enoxaparina sódica pode alterar alguns exames laboratoriais aumentando discreta e temporariamente enzimas do fígado como TGO e TGP.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e ao abrigo da luz. Não congelar. Qualquer solução remanescente deve ser descartada.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Solução injetável clara e límpida.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

##### **Modo de usar**

Técnica de injeção intravenosa.

A seringa contendo o medicamento deve ser aplicada na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise, para prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise.

##### **Posologia**

**Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise**

#### Administração intravenosa

A dose recomendada é de 1 mg/Kg de ENOXALOW® (enoxaparina sódica) injetada 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. No caso de aparecimento de anéis de fibrina ou de uma sessão mais longa que o normal deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/Kg de ENOXALOW® (enoxaparina sódica). Em pacientes que apresentam 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.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

A classificação descrita abaixo para os efeitos indesejáveis encontra-se de acordo com a classificação MedDra:

Muito frequentes: >1/10;

Frequentes: >1/100, <1/10;

Pouco frequentes: >1/1.000, <1/100;

Raros: >1/10.000, <1/1.000;

Muito raros: <1/10.000 (incluindo comunicações isoladas)

#### Doenças do Sangue e do Sistema Linfático

##### Frequentes

Tal como com outros anticoagulantes, podem ocorrer hemorragias na presença de fatores de risco associados, tais como: lesões orgânicas susceptíveis de hemorragia, procedimentos invasivos e certas associações medicamentosas.

Casos de trombocitopenia ligeira e transitória têm sido observados durante os primeiros dias de tratamento.

##### Muito raros

Foram relatados casos de hemorragias graves, incluindo hemorragia retroperitoneal e intracraniana. Alguns destes casos foram fatais.

Foram relatados casos de hematomas neuraxiais com o uso concomitante de enoxaparina e anestesia espinhal/epidural ou punção espinhal. Estes eventos produziram graus variados de danos neurológicos, incluindo paralisia prolongada ou permanente.

#### Doenças do Sistema Imune

##### Raros

Foram relatados casos raros de trombocitopenia imunoalérgica com trombose. Em alguns casos a trombose foi complicada por enfarte do órgão ou isquemia dos membros.

##### Muito raros

Podem ocorrer casos de reações alérgicas cutâneas (erupções bolhosas) ou sistêmicas devida à ingestão da enoxaparina, que levam por vezes à suspensão do tratamento.

Foram relatados casos de hipersensibilidade com vasculite cutânea devida a ingestão da enoxaparina.

##### Raros

Raramente, surgem nódulos inflamatórios no local da injeção, devida à administração da enoxaparina, que não são bolsas císticas de enoxaparina. Estes casos desaparecem após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.

##### Muito raros

Foram observados alguns casos excepcionais de necrose cutânea no local da injeção, devida à administração da enoxaparina, quer com a heparina convencional quer com as heparinas de baixo peso molecular.

Estes efeitos são precedidos do aparecimento de púrpura ou de placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, com ou sem sintomas gerais. Neste caso, é necessário suspender imediatamente o tratamento.

#### Exames complementares de diagnóstico

##### Frequentes

Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de enzimas hepáticas.

##### Raros

Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de plaquetas.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### 10. SUPERDOSE

A administração acidental de uma dose extremamente elevada intravenosa ou extracorpórea de enoxaparina sódica pode provocar complicações hemorrágicas.

Sendo utilizada por via intravenosa, os eventuais efeitos anticoagulantes podem, em grande parte, ser neutralizados através da administração lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica. 1 mg de protamina neutraliza 1 mg de enoxaparina sódica.

Mesmo com doses elevadas de protamina a atividade anti-Xa não é completamente neutralizada (no máximo 60%).

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP nº 4.931

Reg. MS nº 1.1637.0071

#### Fabricado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 – nº 2833 – Prédio 200

CEP: 06705-030 - Cotia – SP

Indústria Brasileira

#### Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**



CNPJ 58.430.828/0001-60  
Rodovia Raposo Tavares  
Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100  
CEP 06705-030 Cotia – SP  
Indústria Brasileira  
[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)



**Venda sob prescrição médica**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/08/2014	-	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2014	-	10456 – BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2014	APRESENTAÇÕES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
30/06/2014	0513633/14-4	10463 – BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513633/14-4	10463 – BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Todos	VPS	Todas