

HEPTRIS®
(enoxaparina sódica)
Mylan Laboratórios Ltda.
solução injetável
20 mg/0,2 mL
40 mg/0,4 mL
60 mg/0,6 mL
80 mg/0,8 mL
100 mg/1,0 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HEPTRIS®

enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

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

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

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de HEPTRIS® 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 injetáveis q.s.p.	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar;
- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, 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;
- 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 formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

HEPTRIS® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre HEPTRIS® e o medicamento comparador Clexane.

Dados de CLEXANE

Cirurgia abdominal

Em um estudo duplo-cego em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de tumores gastrointestinais, urológicos, ou do trato ginecológico, um total de 1116 pacientes foram incluídos e 1115 receberam profilaxia de TEV.

CLEXANE 40 mg SC, uma vez ao dia, começando 2h antes da cirurgia e continuado por um período de no máximo 12 dias após a cirurgia, teve sua eficácia comparada a da heparina não fracionada (HNF) 5000 U SC a cada 8h na redução do risco de trombose venosa profunda (TVP). Os dados de eficácia são apresentados abaixo [ver tabela 1] (Bergqvist et al, 1997).

Tabela 1 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após cirurgia abdominal

Indicação	Regime	
	CLEXANE 40 mg SC cada 24h n (%)	Heparina 5000 U SC cada 8h n (%)
Todos os pacientes submetidos à cirurgia abdominal que receberam profilaxia	555 (100)	560 (100)
TEV total ¹ (%)	56 (10,1) (95% IC ² : 8 a 13)	63 (11,3) (95% IC: 9 a 14)
Somente TVP (%)	54 (9,7) (95% IC: 7 a 12)	61 (10,9) (95% IC: 8 a 13)

¹ TEV = tromboembolismo venoso incluíram TVP, EP e óbitos considerados de causa tromboembólica.

² IC = Intervalo de Confiança

Em outro estudo duplo-cego, CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com HNF 5000 U SC a cada 8h, em pacientes submetidos à cirurgia colorretal (um terço deles com câncer). Um total de 1347 pacientes foi incluído no estudo e todos receberam tratamento. A profilaxia foi iniciada aproximadamente 2h antes da cirurgia e continuada por aproximadamente 7 a 10 dias após a cirurgia. Os dados de eficácia são apresentados abaixo [ver tabela 2] (MacLeod RS et al, 2001).

Tabela 2 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após cirurgia de câncer colorretal

Indicação	Regime	
	CLEXANE 40 mg SC cada 24h n (%)	Heparina 5000 U SC cada 8h n (%)
Todos os pacientes submetidos à cirurgia colorretal que receberam profilaxia	673 (100)	674 (100)
TEV total ¹ (%)	48 (7,1) (95% IC ² : 5 a 9)	45 (6,7) (95% IC: 5 a 9)
Somente TVP (%)	47 (7,0) (95% IC: 5 a 9)	44 (6,5) (95% IC: 5 a 8)

¹ TEV = tromboembolismo venoso incluíram TVP, EP e óbitos considerados de causa tromboembólica.

² IC = Intervalo de Confiança

Cirurgia geral oncológica

Em estudo duplo cego randomizado multicêntrico conduzido com pacientes submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica oncológica curativa, 332 pacientes receberam CLEXANE 40 mg uma vez ao dia, por 6 a 10 dias e após este período, foram randomizados para receber placebo ou manter a profilaxia com CLEXANE 40 mg uma vez ao dia por 19 a 21 dias adicionais, totalizando um período de tratamento de 25 a 31 dias. O desfecho primário de eficácia analisado foi a incidência de tromboembolismo venoso diagnosticada à venografia entre os dias 25 e 31. Os resultados de eficácia são apresentados na tabela abaixo [ver tabela 3]. Todos os pacientes foram acompanhados por 3 meses. (Berqvist, 2002).

Tabela 3 - Incidência de eventos tromboembólicos

Evento	Placebo	Enoxaparina	Redução do risco	P
	n= 167	n= 165	(95% IC) ¹	
	Nº(%)		%	
Durante o período duplo cego				
TEV Total	20(12,0)	8(4,8)	60(10-82)	0,02
TVP Proximal	3(1,8)	1(0,6)		
TVP Distal	17(10,2)	7(4,2)		
Embolia pulmonar	1(0,6)*	0		
No 3º mês				
TEV Total	23(13,8)	9(5,5)	60(17-81)	0,01**
TVP Proximal	4(2,4)	2(1,2)		
TVP Distal	17(10,2)	7(4,2)		
Embolia pulmonar	2(1,2)	0		

¹= Intervalo de confiança

*O paciente com embolia pulmonar também apresentou TVP distal

** Um caso de TVP em membro superior distal no grupo placebo foi incluído, se este caso fosse excluído, P=0,02

Artroplastia de quadril

Em um estudo duplo-cego, randomizado, CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com HNF 5000 U SC a cada 8h, após artroplastia total de quadril. A profilaxia foi iniciada 12h antes da cirurgia, no caso da enoxaparina, e 2h antes da cirurgia, no caso da heparina. Um total de 237 pacientes foram randomizados no estudo e receberam profilaxia. Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo [ver tabela 3] (Planes et al 1988).

Tabela 4 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de TVP após artroplastia total de quadril

Indicação	Regime	
	CLEXANE 40 mg SC cada 24h	Heparina 5000 U SC cada 8h
TVP total	12,5% ¹	25%
TVP proximal (%)	7,5% ²	18,5%

¹ valor de p versus heparina = 0,03; redução de risco relativo de 50%

² valor de p versus heparina = 0,014; redução de risco relativo de 59%

Um estudo duplo-cego, multicêntrico, comparou três regimes de dose de CLEXANE em pacientes submetidos à artroplastia de quadril. Um total de 572 pacientes foram randomizados e 568 receberam a profilaxia proposta. Profilaxia com CLEXANE foi iniciada 2 dias após a cirurgia e continuou por 7 a 11 dias após a cirurgia. Os dados de eficácia são fornecidos abaixo [ver tabela 4] (Spiro et al, 1994).

Tabela 5 - Eficácia de Clexane na profilaxia de TVP após cirurgia de artroplastia de quadril

Indicação	Regime		
	10 mg SC cada 24h n (%)	30 mg SC cada 12h n (%)	40 mg SC cada 24h n (%)
Todos os pacientes	161 (100)	208 (100)	199 (100)
TVP total (%)	40 (25)	22 (11) ¹	27 (14)
TVP proximal (%)	17 (11)	8 (4) ²	9 (5)

¹ valor de p versus CLEXANE 10 mg cada 24h = 0,0008

² valor de p versus CLEXANE 10 mg cada 24h = 0,0168

Não houve diferença significativa entre os regimes de 30 mg cada 12h e 40 mg cada 24h.

Em um estudo de profilaxia estendida para pacientes submetidos à artroplastia de quadril, os pacientes receberam durante a internação, CLEXANE 40 mg SC iniciado 12h antes da cirurgia para prevenir TVP pós-operatória. Ao final do período perioperatório, todos os pacientes foram submetidos à venografia bilateral. Seguindo um desenho duplo-cego, todos os pacientes sem evidência de doença tromboembólica foram randomizados para um regime pós-alta de CLEXANE 40 mg (n = 90) por via SC, uma vez ao dia ou de placebo (n = 89) por 3 semanas. Nessa população de pacientes, a incidência de TVP durante a fase de profilaxia estendida foi significativamente mais baixa no grupo que recebeu CLEXANE comparado ao placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo [ver tabela 5] (Planes et al 1996).

Tabela 6 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia estendida de TVP após artroplastia de quadril

Indicação (Pós-alta)	Regime pós-alta	
	CLEXANE 40 mg SC cada 24h n (%)	Placebo SC cada 24h n (%)
Todos os pacientes com profilaxia estendida	90 (100)	89 (100)
TVP total (%)	6 (7) ¹ (95% IC ² : 3 a 14)	18 (20) (95% IC: 12 a 30)
TVP proximal (%)	5 (6) ³ (95% IC: 2 a 13)	7 (8) (95% IC: 3 a 16)

¹ valor de p versus placebo = 0,008

² IC= Intervalo de confiança

³ valor de p versus placebo = 0,537

Em um segundo estudo, pacientes submetidos à artroplastia de quadril receberam durante a hospitalização CLEXANE 40 mg SC, iniciado 12h antes da cirurgia. Todos os pacientes foram examinados em busca de sinais e sintomas de doença tromboembólica. Pacientes sem qualquer sinal de TEV foram randomizados para um regime pós-alta com CLEXANE 40 mg SC uma vez ao dia (n = 131) ou placebo (n = 131) por 3 semanas. Um total de 262 pacientes foram randomizados nessa fase duplo-cega. De modo semelhante ao primeiro estudo, a incidência de TVP durante a profilaxia estendida foi significativamente menor com CLEXANE quando comparado ao placebo, com diferença estatisticamente significativa tanto na incidência TVP total (CLEXANE [16%] versus placebo 45 [34%]; p = 0,001) quanto na de TVP proximal (CLEXANE 8 [6%] versus placebo 28 [21%]; p = <0,001) (Bergqvist et al, 1996).

Artroplastia de joelho

Um total de 132 pacientes foram randomizados no estudo e 131 receberam profilaxia. Após hemostasia, profilaxia foi iniciada 12 a 24h após a cirurgia e continuada por até 15 dias. A incidência de TVP total e proximal após cirurgia foi significativamente mais baixa no grupo que recebeu CLEXANE comparado ao placebo. Os dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 6] (Leclerc et al, 1992).

Tabela 7 - Eficácia de CLEXANE na profilaxia de trombose venosa profunda após artroplastia total de Joelho

Indicação	Regime	
	CLEXANE 30 mg cada 12h SC n (%)	Placebo q12h SC n (%)
Todos os pacientes submetidos a artroplastia de joelho	47 (100)	52 (100)
TVP Total (%)	5 (11) ¹ (95% IC ² : 1 a 21)	32 (62) (95% IC: 47 a 76)
TVP proximal (%)	0 (0) ³ (95% LC superior ⁴ : 5)	7 (13) (95% IC: 3 a 24)

¹ valor de p versus placebo = 0,0001

² IC = Intervalo de Confiança

³ valor de p versus placebo = 0,013

⁴ LC = Limite de Confiança

Ainda em artroplastia eletiva de joelho, outro estudo clínico aberto, de grupos paralelos, randomizado, comparou CLEXANE 30 mg SC a cada 12h com heparina 5000 U SC a cada 8h. Um total de 453 pacientes foram randomizados e todos receberam profilaxia conforme o grupo designado. A profilaxia iniciou-se após a cirurgia e continuou até 14 dias. A incidência de trombose venosa profunda foi significativamente menor com CLEXANE, comparada com heparina (Cowell et al, 1995).

Profilaxia de tromboembolismo em pacientes clínicos com mobilidade reduzida durante doença aguda

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, CLEXANE 20 mg ou 40 mg SC uma vez ao dia foi comparado com placebo na profilaxia de TVP em pacientes clínicos com mobilidade restrita durante uma doença aguda (definida como distância percorrida <10 metros em tempo ≤ 3 dias). Esse estudo incluiu pacientes com insuficiência cardíaca (NYHA Classe funcional III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crônica complicada (sem necessidade de suporte ventilatório); infecção aguda (exceto choque séptico) ou doença reumatológica aguda. Um total de 1102 pacientes foi incluído no estudo, e 1073 pacientes receberam profilaxia. A terapia foi continuada por até 14 dias (média de duração de 7 dias). Quando administrado numa dose de 40 mg SC 1x/dia, CLEXANE reduziu significativamente a incidência de TVP comparado ao placebo. Dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 7] (Samama et al, 1999).

Tabela 8 - Eficácia do CLEXANE em pacientes clínicos com mobilidade reduzida durante doença aguda

Indicação	Regime		
	CLEXANE 20 mg SC 1x/dia n (%)	CLEXANE 40 mg SC 1x/dia n (%)	Placebo n (%)
	Todos os pacientes clínicos que receberam profilaxia durante doença aguda	351 (100)	360 (100)
Falha terapêutica ¹ TEV Total ² (%)	43 (12,3)	16 (4,4)	43 (11,9)
TVP Total (%)	43 (12,3) (95% IC ³ 8,8 to 15,7)	16 (4,4) (95% IC ³ 2,3 to 6,6)	41 (11,3) (95% IC ³ 8,1 to 14,6)
TVP proximal (%)	13 (3,7)	5 (1,4)	14 (3,9)

¹ Falha terapêutica durante os dias 1 e 14.

² TEV = Eventos tromboembólicos, os quais incluem TVP, EP e óbito considerado de origem embólica.

³ IC = Intervalo de Confiança

O tratamento profilático com CLEXANE 40 mg SC ao dia reduziu em 63% o risco de TEV. Em aproximadamente 3 meses após a inclusão, a incidência de tromboembolismo permaneceu significativamente mais baixa no grupo que recebeu CLEXANE 40 mg versus o grupo placebo.

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) com ou sem embolia pulmonar (EP)

Em um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, 900 pacientes com TVP aguda de membro inferior associada ou não à embolia pulmonar foram randomizados para tratamento hospitalar com CLEXANE 1,5 mg/kg SC 1x/dia, CLEXANE 1 mg/kg SC cada 12h ou heparina em bolus (5000 UI) seguido de infusão contínua (administrada até atingir um TTPa de 55 a 85 segundos). Todos os pacientes receberam tratamento. Todos os pacientes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o TP para atingir um RNI (relação normatizada internacional) entre 2 e 3), a partir de 72h do início da terapia com CLEXANE ou HNF. CLEXANE ou HNF foram administrados por no mínimo 5 dias e até que o RNI desejado fosse atingido. Ambos os regimes de CLEXANE foram equivalentes à terapia com HNF em reduzir o risco de TEV recorrente. Os dados de eficácia são mostrados abaixo [ver tabela 8] (Merli et al, 2001).

Tabela 9 - Eficácia de CLEXANE no tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar

Indicação	Regime ¹		
	CLEXANE 1,5 mg/kg SC 1x/dia	CLEXANE 1 mg/kg SC cada 12h	Heparina Terapia IV ajustada por TTPa
	n (%)	n (%)	n (%)
Todos os pacientes com TVP tratados (com ou sem EP)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV Total ² (%)	13 (4,4) ³	9 (2,9) ³	12 (4,1)
Somente TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP Proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

¹ Todos os pacientes também foram tratados com varfarina sódica a partir de 72h do início do tratamento com CLEXANE ou heparina padrão.

² TEV = evento tromboembólico (trombose venosa profunda [TVP] e/ou embolia pulmonar [EP]).

Os intervalos de confiança de 95% para a diferença de tratamento no TEV total foram: CLEXANE 1x/dia versus heparina (-3,0 to 3,5) CLEXANE cada 12h versus heparina (-4,2 to 1,7).

Hemodiálise

Em um estudo, pacientes com insuficiência renal terminal (n=36) fazendo hemodiálise 3 vezes por semana, receberam CLEXANE ou HNF e depois foram trocados para o outro tratamento, a cada 12 semanas. Enoxaparina 1 mg/kg foi administrada na forma de bolus dentro da linha arterial antes da diálise. Doses subsequentes de enoxaparina eram reduzidas para 0,2 mg/kg caso ocorresse sangramento. HNF 50 UI/kg foi administrada na forma de bolus dentro da linha arterial, seguida por uma dose de manutenção de 1000 UI/hora. As linhas e filtros de diálise ficaram significativamente mais limpas (sem coágulos) com CLEXANE em comparação com HNF (p<0,001) (Saltissi et al, 1999).

Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio (IM) sem elevação do segmento ST (Cohen et al, 1997)

Em um grande estudo multicêntrico, 3171 pacientes incluídos na fase aguda de angina instável ou IM sem elevação do segmento ST 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 HNF por administração IV, 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 HNF, diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, IM 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 por enxerto de ponte arterial coronariana (15,8% de redução do risco relativo no 30º dia).

Tratamento do IM com elevação do segmento ST (Antman et al, 2006)

Em um grande estudo multicêntrico, 20479 pacientes diagnosticados com IM com elevação do segmento ST, elegíveis para receber terapia fibrinolítica, foram randomizados para receber: 1) enoxaparina sódica em bolus IV único de 30 mg acompanhado de 1 mg/kg por via SC, seguido de doses SC de 1 mg/kg a cada 12 horas; ou, 2) HNF por administração IV, ajustada com base no tempo de 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 maior ou igual a 75 anos. As injeções SC 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 à intervenção coronariana percutânea (ICP) recebendo suporte antitrombótico com fármaco do estudo de modo cego. Portanto, para pacientes que utilizaram a enoxaparina, a ICP foi realizada com enoxaparina (sem troca) utilizando-se o regime estabelecido em estudos prévios, ou seja, caso a última dose SC 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 HNF reduziu significativamente a incidência do desfecho primário, uma combinação de morte por qualquer causa ou reinfarto 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 reinfarto do miocárdio, quando comparado com o tratamento com HNF ($P < 0,001$).

O efeito benéfico da enoxaparina no desfecho primário foi consistente entre os subgrupos principais do estudo, incluindo idade, sexo, local do infarto, histórico de diabetes, histórico de infarto 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 HNF, em pacientes submetidos à ICP 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, reinfarto do miocárdio ou hemorragia intracraniana (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 HNF (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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antman EM et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus UFH with Fibrinolysis for STElevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-88.

Bergqvist D et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1996;335(10):696-700.

Bergqvist et al. for the ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: A double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg.* 1997;84:1099-1103.

Bergqvist D et al; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):975-80.

Cohen M et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with UFH for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337:447-452.

Colwell CW et al for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 1995; 321:19-27.

Leclerc JR et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery. A randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost.* 1992; 67:417- 423.

MacLeod RS et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233: 438-444.

Merli G et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous UFH for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134,191-202.

Planès A et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 1988; 60:407-410.

Planes A et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996; 348:224-8.

Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2698-2703.

Samama MM et al. Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.

Spiro T et al. Efficacy and Safety of Enoxaparin to Prevent Deep Venous Thrombosis after Hip Replacement Surgery *Ann Intern Med* 1994; 121;2; 81-89.

Clinical Overview “Enoxaparin And History Of Heparin-Induced Thrombocytopenia” M. Berthon, PharmD (09-Feb-2017 / GPE-CL-2017-00111)

Dados comparativos de CLEXANE X HEPTRIS®

Foi realizado um estudo randomizado, multicêntrico, paralelo e aberto para a comprovação da não-inferioridade de HEPTRIS® referente à incidência de eventos de sangramento durante o período de tratamento, comparação da segurança de HEPTRIS® *versus* Clexane e da eficácia dos medicamentos na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos. Foi planejada a avaliação de 300 indivíduos para recebimento de HEPTRIS® 40 mg/0,4mL ou Clexane 40 mg/0,4mL na proporção 1:1. Foram analisados 299 indivíduos: HEPTRIS® 40 mg/0,4mL (n=153) com Clexane 40 mg/0,4mL (n=146). Os indivíduos foram tratados por 14 dias, com uma injeção diária de enoxaparina sódica 40 mg/0,4mL administrada via subcutânea. O objetivo primário foi avaliar a incidência de pacientes com eventos de sangramento até 24 horas após a descontinuação do tratamento. Os objetivos secundários do estudo

estavam relacionados à segurança/eficácia. Para o objetivo primário, em ambas as análises de população ITT e PP, a não-inferioridade de HEPTRIS® em relação ao Clexane foi comprovada. Os resultados de ambas as análises estão em conformidade e confirmam mutuamente a não-inferioridade de HEPTRIS® em relação ao Clexane. Para o objetivo de segurança analisado neste estudo, não foi detectada uma diferença significativa entre a incidência deste endpoint particular no grupo de referência de Clexane e HEPTRIS® (enoxaparina sódica 40mg/mL). Além disso, os resultados obtidos na análise com base na população ITT estão em conformidade com os resultados obtidos na análise com base na população PP e levam à conclusão de que não há diferenças significativas entre HEPTRIS® e Clexane no que diz respeito à incidência de qualquer endpoint de segurança. Os desfechos de eficácia foram avaliados não tendo sido detectada nenhuma diferença significativa entre HEPTRIS® e Clexane. Além disso, os resultados obtidos na análise com base na população ITT estão de acordo com os resultados obtidos na análise com base na população PP e levam à conclusão de que não há diferenças significativas entre ambos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de HEPTRIS® 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. 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 UI/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 máxima atividade anti-Xa plasmática média é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea alcançando, aproximadamente, 0,2; 0,4; 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/mL após administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg/Kg 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.

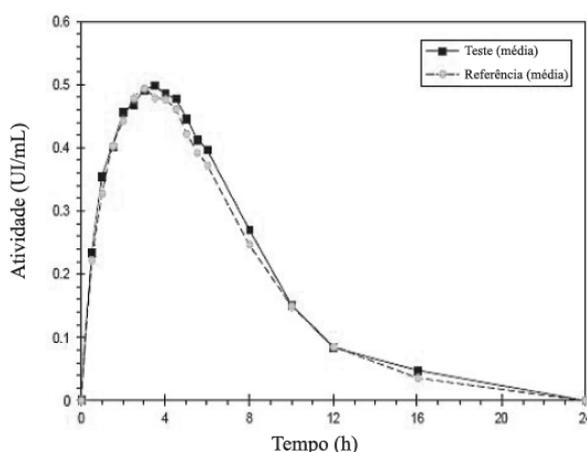
A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e interpacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas não ocorre acumulação. Após repetidas administrações subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia, e de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, em 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 máxima atividade anti-IIa média 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.

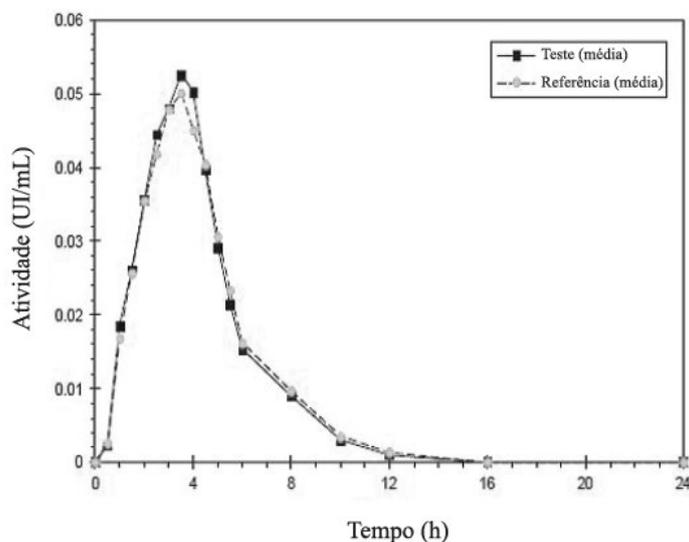
Dados comparativos PK/PD de CLEXANE e HEPTRIS®

Foi realizado um estudo randomizado, aberto, dose única, PK/PD comparativo cross-over de 2 vias (n=20) entre os medicamentos HEPTRIS® 40 mg/0,4mL *versus* Clexane 40 mg/0,4mL após administração subcutânea em indivíduos saudáveis. O objetivo do estudo foi avaliar as propriedades PK / PD e investigar a bioequivalência de HEPTRIS® com Clexane, bem como comparar a segurança e tolerabilidade dessas formulações. Nenhum indivíduo experimentou qualquer evento adverso e nenhum evento adverso sério (SAE) foi observado.

Perfil farmacocinético Anti-Xa:



Perfil farmacocinético Anti-IIa:



Parâmetro	N	Média Geométrica dos Mínimos Quadrados		Taxa T/R (%)	Limite de Confiança 90% (%)	
		HEPTRIS® (T)	Clexane (R)		Inferior	Superior
anti-Xa						
AUC(0-t) (UI-h/mL)	20	3.922	3.709	105.72	98.57	113.40
Amax (UI/mL)	20	0.524	0.500	104.79	100.36	109.42
anti-IIa						
AUC(0-t) (UI-h/mL)	20	0.2144	0.2070	103.58	92.52	115.95
Amax (UI/mL)	20	0.0563	0.0550	102.24	97.73	106.96

De acordo com o protocolo do estudo, os parâmetros AUC (0-t) e A_{max} para a atividade anti-Xa e anti-IIa foram usados para avaliar a bioequivalência. Os resultados confirmam que o intervalo de confiança 90% para as taxas T/R das razões das médias dos mínimos quadrados geométricos dos parâmetros avaliados estavam dentro da bioequivalência faixa de aceitação de 80,00 a 125,00%. A bioequivalência entre HEPTRIS® e Clexane foi confirmada neste estudo.

Distribuição

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

Metabolismo

A enoxaparina é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida.

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.

A eliminação parece ser monofásica, com meia-vida de aproximadamente 5 4 horas após uma dose subcutânea única, e até aproximadamente 7 horas após doses repetidas.

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 de 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 de enoxaparina sódica (vide item “5. Advertências e Precauções - Populações Especiais”, “8. Posologia e modo de usar - Populações Especiais” e o item a seguir “Insuficiência renal”).

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 de enoxaparina sódica em pacientes com função renal reduzida. A exposição anti-Xa representada pela AUC (área sob a curva), 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 itens “5. Advertências e Precauções - Populações especiais” e “8. Posologia e modo de usar - Populações especiais”).

Peso: após repetidas doses subcutâneas de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, a AUC média 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, embora a atividade máxima observada não tenha aumentado. 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 item “5. Advertências e Precauções - Populações especiais”).

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.

Demonstrou-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 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- História de trombocitopenia induzida pela heparina mediada por imunidade (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente, úlcera gastrointestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de sangramento cerebral recente, cirurgia espinhal ou oftálmica, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intra-espinhais ou intracerebrais importantes;
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia loco-regional quando a enoxaparina sódica é usada para tratamento nas 24 horas anteriores.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não administrar HEPTRIS® por via intramuscular.

Hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide item “9. Reações Adversas”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

HEPTRIS®, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizado 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;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (vide item “6. 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 HEPTRIS®. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com HEPTRIS® deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

Advertências Gerais

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

Anestesia espinhal/peridural

Foram relatados casos de hematoma intraespinal com o uso concomitante de HEPTRIS® e anestesia espinal/peridural, resultando em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses iguais ou inferiores a 40 mg/dia de HEPTRIS®. O risco destes eventos pode ser aumentado com administração de doses maiores de HEPTRIS®, uso de cateter epidural no pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostasia, tais como anti-inflamatórios não esteroidais (vide item “6. 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 HEPTRIS® e anestesia/analgesia peridural ou espinal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco (vide item “3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”). A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante de HEPTRIS® estiver baixo, no entanto, o momento exato para chegar a um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada paciente não é conhecido.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada por pelo menos 12 horas após a administração de doses baixas de HEPTRIS® (20 mg uma vez ao dia, 30 mg uma ou duas vezes ao dia, ou 40 mg uma vez ao dia) e, pelo menos, 24 horas após a administração de doses mais elevadas de HEPTRIS® (0,75 mg/kg, duas vezes ao dia, 1 mg/kg duas vezes ao dia, ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia). Níveis de anti-Xa ainda são detectáveis neste momento, e estes atrasos não são uma garantia de que um hematoma neuroaxial (espinal) será evitado. Pacientes recebendo a dose de 0,75 mg/kg duas vezes ao dia, ou a dose de 1 mg/kg duas vezes ao dia não devem receber a segunda dose de enoxaparina no regime de duas vezes ao dia para permitir um atraso maior antes da colocação ou remoção do cateter. Da mesma forma, apesar de uma recomendação específica para o intervalo da dose subsequente de enoxaparina após a remoção do cateter não poder ser feita, considerar adiar esta dose seguinte por pelo menos quatro horas, com base numa avaliação do risco-benefício considerando tanto o risco de trombose como o risco de sangramento no contexto do procedimento e fatores de risco do paciente. Para pacientes com clearance de creatinina < 30mL/minuto, são necessárias considerações adicionais porque a eliminação de enoxaparina é mais prolongada; considerar a duplicação do tempo de remoção de um cateter, pelo menos, 24 horas para a menor dose prescrita de enoxaparina (30 mg uma vez ao dia) e, pelo menos, 48 horas para a dose mais elevada (1 mg/kg/dia).

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinal ou punção lombar, deve-se empregar o monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na linha média da região dorsal, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente a 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

A utilização de enoxaparina sódica em pacientes com história de HIT mediada por imunidade nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes está contraindicada. Os anticorpos circulantes podem persistir vários anos.

A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema cautela em pacientes com história (mais de 100 dias) de trombocitopenia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão de utilizar enoxaparina sódica neste caso, deve ser feita apenas após uma cuidadosa avaliação do risco benefício e após terem sido considerados tratamentos alternativos sem heparina.

Procedimentos de revascularização coronariana percutânea

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, devem-se respeitar precisamente os intervalos entre as doses recomendadas de HEPTRIS®. 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 HEPTRIS®. Se o tratamento com HEPTRIS® continuar, a próxima dose 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.

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 para o feto 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 HEPTRIS® durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: 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 HEPTRIS®.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de HEPTRIS® 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, levando a óbitos materno e fetal. Houve relatos isolados pós-comercialização de trombose da valva 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 item “5. Advertências e Precauções - Próteses mecânicas valvulares cardíacas”).

Populações especiais

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 itens “3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas” e 8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica. (vide item “8. Posologia e modo de usar”).

Crianças: a segurança e eficácia de HEPTRIS® em crianças ainda não foram estabelecidas.

Próteses mecânicas valvulares cardíacas: o uso de HEPTRIS® não foi adequadamente estudado para casos de trombopprofilaxia em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas 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 ocorreram 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 item “5. Advertências e Precauções - Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas”).

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição ao HEPTRIS[®], aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição ao HEPTRIS[®] 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 30-50 mL/min) e leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min), é aconselhável realizar um monitoramento clínico cuidadoso (vide itens “3. Características Farmacológicas- Propriedades Farmacocinéticas” e “8. Posologia e modo de usar”).

Peso baixo: um aumento na exposição ao HEPTRIS[®] 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 (vide item “3. Características Farmacológicas- Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes obesos: pacientes obesos apresentam risco aumentado de tromboembolismo. A segurança e a eficácia de doses profiláticas em pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) não foram totalmente determinadas e não há consenso para ajuste de dose. Estes pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais e sintomas de tromboembolismo.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A utilização de HEPTRIS[®] não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

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

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios 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 HEPTRIS[®] sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial, quando apropriado.

- medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, HEPTRIS[®] não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea 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 de HEPTRIS[®], sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade de HEPTRIS[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HEPTRIS® deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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

Características físicas e organolépticas: Solução transparente, incolor ou amarela clara.

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.

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

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

A via de administração de HEPTRIS® varia dependendo da indicação do produto. Abaixo estão descritas as técnicas de injeção subcutânea e bolus intravenoso.

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

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha após a injeção, as apresentações de seringas preenchidas com dispositivo de segurança são providas de um dispositivo de segurança automático.

· Preparo do local para injeção:

O local recomendado para injeção é na gordura da parte inferior do abdômen, pelo menos 5 centímetros de distância do umbigo para fora e em ambos os lados.

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

· Preparo da seringa antes da injeção:

Verifique se a seringa não está danificada e se o medicamento dentro está como uma solução límpida, sem partículas. Se a seringa estiver danificada ou o medicamento não for límpido, utilizar outra seringa.

Técnica de injeção subcutânea de seringas preenchidas sem sistema de segurança:

1. Retirar cuidadosamente a capa protetora da agulha (figura 1).
2. Não pressionar o êmbolo antes de injetar para expelir bolhas de ar. Isso pode levar à perda da medicação. Depois de remover a tampa, não permitir que a agulha toque em nada de modo a garantir que a agulha permaneça estéril.
3. As seringas com doses de 20 mg e 40 mg estão prontas para uso. Para as seringas com doses de 60 mg, 80 mg e 100 mg, ajustar a 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. Segure a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa) e expelindo o excesso do medicamento em um recipiente adequado.
4. A injeção deve ser administrada por injeção subcutânea profunda, no tecido subcutâneo da parede abdominal, com o paciente deitado ou sentado em posição confortável, alternando entre os lados esquerdo e direito a cada aplicação.
5. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador (verticalmente em um ângulo de 90°). Insira toda a extensão da agulha na dobra da pele.

Pressionar o êmbolo para aplicar a injeção. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).

6. Remover a agulha (figura 3).
7. Não esfregar o local da injeção após a administração.

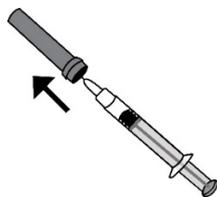


Figura 1

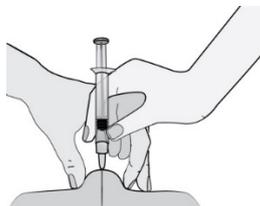


Figura 2



Figura 3

Técnica de injeção subcutânea de seringas preenchidas com sistema de segurança:

- Para as doses de 20 mg e 40 mg:

- Retire a capa protetora da agulha (figura 4).

Uma gota pode aparecer na ponta da 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. Não expelir qualquer bolha de ar da seringa antes de administrar a injeção.

- Para as doses de 60 mg, 80 mg e 100 mg:

- Retire a capa protetora da agulha (figura 4).

- Ajuste a 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. Segure a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa) e expelindo o excesso do medicamento em um recipiente adequado.

Nota: Caso o excesso de medicamento não seja expelido antes da aplicação, o dispositivo de segurança não será ativado ao final da injeção.

Quando não houver a necessidade de ajuste da dose, a seringa preenchida está pronta para o uso. Não expelir qualquer bolha de ar da seringa antes de administrar a injeção.

Uma gota pode aparecer na ponta da agulha. Se isso ocorrer, remova a gota antes da administração através de batidas no corpo da seringa com a agulha apontada para baixo.

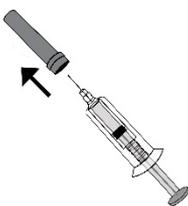


Figura 4

Administração da injeção:

1. A seringa preenchida (20mg/0,2mL e 40mg/0,4mL) já está pronta para uso. Para evitar a perda da medicação, não pressione o êmbolo para expelir qualquer bolha de ar antes de administrar a injeção.

2. A injeção deve ser administrada por injeção subcutânea profunda, no tecido subcutâneo da parede abdominal, com o paciente deitado ou sentado em posição confortável, alternando entre os lados esquerdo e direito a cada aplicação.

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 5). Não esfregue o local da injeção após a administração.

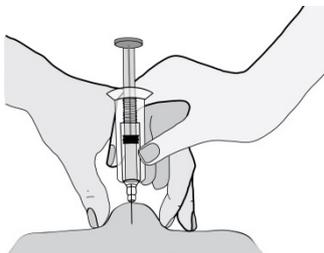


Figura 5

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 (figuras 6 e 7).

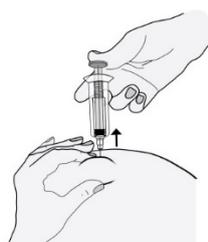


Figura 6



Figura 7

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

HEPTRIS[®] deve ser administrado através de uma linha intravenosa e não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos. Para evitar a possibilidade de mistura de HEPTRIS[®] 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 HEPTRIS[®] para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. HEPTRIS[®] pode ser utilizado com segurança com solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Bolus intravenoso inicial de 30 mg: utiliza-se uma seringa preenchida graduada de HEPTRIS[®] e despreza-se o excesso do volume, obtendo apenas 30 mg (0,3 mL) na seringa. Injeta-se, então, a dose de 30 mg diretamente na linha intravenosa.

Bolus adicional para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea quando a última dose subcutânea de HEPTRIS[®] foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado: para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea, um bolus intravenoso adicional de 0,3 mg/kg deve ser administrado se a última dose subcutânea de HEPTRIS[®] foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide item “8. Posologia e modo de usar - Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST”).

Para assegurar a precisão do pequeno volume a ser injetado, recomenda-se a diluição do medicamento para uma solução de 3 mg/mL.

Para obter uma solução a 3 mg/mL utilizando uma seringa preenchida de 60 mg de HEPTRIS[®], 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 desprezasse este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa preenchida graduada de 60 mg. Mistura-se gentilmente a solução final. Retira-se com uma seringa o volume requerido da solução para administração na linha intravenosa. Recomenda-se que esta solução seja preparada imediatamente antes de sua utilização.

Após finalizada a diluição, 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] ou utilizando 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 a ser injetado (mL) após ser diluído para a concentração final de 3 mg/mL
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

POSOLOGIA

A posologia de HEPTRIS[®] 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, 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 do tromboembolismo venoso em pacientes cirúrgicos

A duração e a dose do tratamento com HEPTRIS[®] baseiam-se no risco do paciente. O risco de o paciente sofrer o evento tromboembólico pode ser estimado através de modelos de estratificação de risco validados.

Em pacientes que apresentam risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de HEPTRIS[®] 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.

O tratamento com HEPTRIS[®] 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.

Em pacientes com alto risco de tromboembolismo, a dose recomendada de HEPTRIS® 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.

- Para os pacientes que se submetem à cirurgia ortopédica de grande porte com um risco elevado de tromboembolismo venoso, uma trombopprofilaxia de até 5 semanas é recomendada.
- Para pacientes submetidos à cirurgia oncológica com risco elevado de tromboembolismo venoso, recomenda-se uma trombopprofilaxia de até 4 semanas.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia espinhal/peridural e procedimentos de revascularização coronária percutânea: vide item “5. Advertências e Precauções”.

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de HEPTRIS®, 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 HEPTRIS® 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, administrado por via subcutânea. Em pacientes com distúrbios tromboembólicos complicados, recomenda-se a administração da dose de 1 mg/kg, duas vezes ao dia.

O tratamento com HEPTRIS® é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriada e o tratamento com HEPTRIS® deve ser mantido até que o efeito terapêutico do anticoagulante tenha sido atingido (International Normalisation Ratio 2 a 3).

4. Prevenção da formação de trombo no circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise

A dose recomendada é de 1 mg/kg de HEPTRIS®.

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, HEPTRIS® deve ser introduzido 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, pode ser administrada dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/kg de HEPTRIS®.

5. Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

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

Nestes pacientes, o tratamento com HEPTRIS® 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 HEPTRIS® é de um bolus intravenoso único de 30 mg acompanhado de uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, seguido por 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 75 anos de idade ou mais, verifique instruções específicas descritas abaixo em “Populações Especiais - Idosos”.

Quando administrado em conjunto com um trombolítico (específico para fibrina ou não), HEPTRIS® deve ser administrado 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 HEPTRIS® 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 HEPTRIS® 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 tenha sido administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado, uma dose adicional de 0,3 mg/kg de HEPTRIS® deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de HEPTRIS® 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 (dependendo da indicação terapêutica).

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. 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 renal esteja prejudicada (vide itens “3. Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”, “5. Advertências e Precauções” e “8. Posologia e modo de usar - Insuficiência renal”).

Insuficiência renal: (vide itens “3. Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas” e “5. Advertências e Precauções”)

· **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 ao HEPTRIS® 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 idosos 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.

Anestesia espinal/peridural: para pacientes que recebendo anestesia espinal/peridural vide item “5. Advertências e Precauções - Anestesia espinal/peridural” .

9. REAÇÕES ADVERSAS

A enoxaparina foi avaliada em mais de 15000 pacientes que receberam o medicamento em estudos clínicos. Estes estudos incluíram 1776 pacientes para profilaxia de trombose venosa profunda seguida de cirurgia ortopédica ou abdominal em pacientes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 para profilaxia de TVP em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita, 559 para tratamento de TVP com ou sem embolismo pulmonar, 1578 para tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e 10176 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 TVP seguida de cirurgia ou em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita. No tratamento da TVP 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 elevação do segmento ST, 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 frequências estão definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) ou desconhecido (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas observadas após comercialização são classificadas como de “frequência desconhecida”.

▪ Hemorragias

Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente relatadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, reportadas no máximo 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 itens “5. Advertências e Precauções - Populações especiais” e “6. Interações Medicamentosas”).

Distúrbios vasculares

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 elevação do segmento ST:

- 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.

** em pacientes cirúrgicos as complicações hemorrágicas foram consideradas de grande porte: (1) se a hemorragia causou um evento clínico significativo, ou (2) se acompanhado por uma diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produto sanguíneo. As hemorragias retroperitoneal e intracraniana foram sempre consideradas de grande porte.

▪ **Trombocitopenia e trombocitose**

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Profilaxia em pacientes cirúrgicos

- Muito comum: trombocitose (aumento de plaquetas $> 400.000/ \text{mm}^3$)
- 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
- Comum: trombocitopenia

Tratamento em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

- Incomum: trombocitopenia

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

- Comum: trombocitose, trombocitopenia
- Muito rara: trombocitopenia imunoalérgica

▪ **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 (ver também experiência pós-comercialização)

Distúrbios hepatobiliares

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

Doenças da pele e do tecido subcutâneo

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

Distúrbios gerais no local de administração

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

Investigação:

- Rara: Hipercalemia

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período após a aprovação do uso do medicamento comparador CLEXANE. As reações adversas são derivadas de relatos espontâneos e, portanto, a frequência é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados).

Distúrbios do sistema imunológico

- Reação anafilática/anafilactoide incluindo choque

Distúrbios do sistema nervoso

- Dor de cabeça

Distúrbios vasculares

- 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 item “5. Advertências e Precauções”).

Distúrbios do sangue e linfáticos:

- Anemia hemorrágica
- Casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose: em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (vide item “5. Advertências e Precauções”).
- Eosinofilia

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- 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 HEPTRIS®.
- 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.
- Alopecia

Distúrbios hepatobiliares:

- Lesão hepatocelular
- Lesão colestática

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

- Osteoporose em terapia prolongada (acima de 3 meses)

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e severidade: a superdose acidental após administração intravenosa, extracorporeal ou subcutânea de HEPTRIS® pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de HEPTRIS® após a administração oral, mesmo em altas doses, é improvável.

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

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.8830.0076

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Nanshan District, Shenzhen
Guangdong Province
República Popular da China

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Donana - Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC: 0800-020 0817



www.mylan.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/06/2021.

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2021	XXXXX	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4ML 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6ML 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML

									80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS
30/04/2021	XXXXX	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/08/2020	2751478/20-1	10369-PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	19/04/2021	-	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML 20 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4ML 40 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML 40 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML 60 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6ML 60 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA

									80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 6 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML 80 MG SOL INJ CT 10 SER VD TRANS PREENCH X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML 100 MG SOL INJ CT 2 SER VD TRANS PREENCH X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---