Endocris®

enoxaparina sódica

Solução injetável
20 mg/0,2 mL
40 mg/0,4 mL
60 mg/0,6 mL
80 mg/0,8 mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA
PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Endocris®
enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES
Solução injetável:
- 20 mg/0,2 mL – cartucho com 10 seringas preenchidas
- 40 mg/0,4 mL – cartucho com 10 seringas preenchidas
- 60 mg/0,6 mL – cartucho com 2 seringas preenchidas
- 80 mg/0,8 mL – cartucho com 2 seringas preenchidas

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

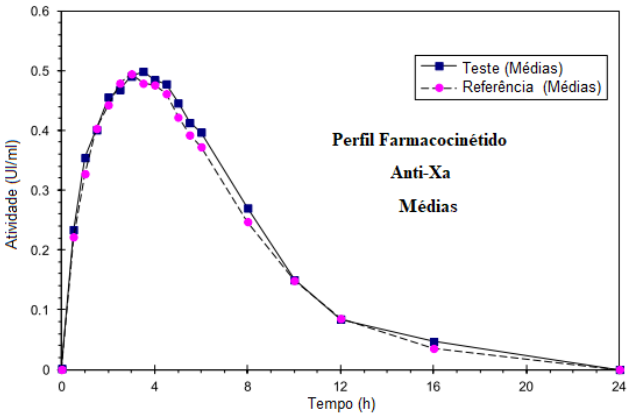
COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida contém:
enoxaparina sódica ..... 20 mg ..... 40 mg ..... 60 mg ..... 80 mg
água para injetáveis q.s.p. ...0,2mL .....0,4 mL ..... 0,6 mL ..... 0,8 mL

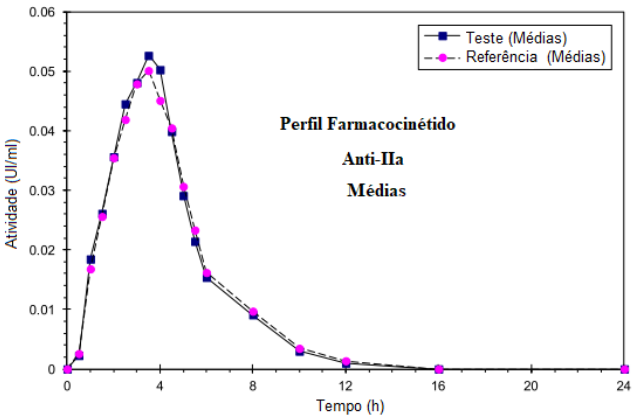
1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado para:
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante hemodiálise;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foi realizado estudo randomizado, aberto, de dose única, cruzado e comparativo com o objetivo de avaliar as propriedades farmacodinâmicas (FD) e farmacocinéticas (FC) entre enoxaparina sódica 40 (medicamento teste) e o medicamento comparador utilizado (Clexane® da empresa Sanofi-Aventis).Vinte (20) pacientes entre 18 a 55 anos foram incluídos para receberem doses únicas de 40 mg de enoxaparina sódica, isto é, uma injeção subcutânea do produto teste ou do produto referência em condições de jejum na manhã do primeiro dia de cada período do estudo. Os parâmetros FC/ FD para enoxaparina foram calculados a partir de atividades anti-Xa, anti-IIa e TFPI (do inglês *tissue factor pathway inhibitor*) em amostras de plasma determinadas por métodos validados. De acordo com o protocolo do estudo, os parâmetros $AUC_{(0-t)}$ e $A_{máx}$ para atividade anti-Xa e anti-IIa foram utilizados para avaliar a bioequivalência.

Parâmetros Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos dos produtos teste e comparador

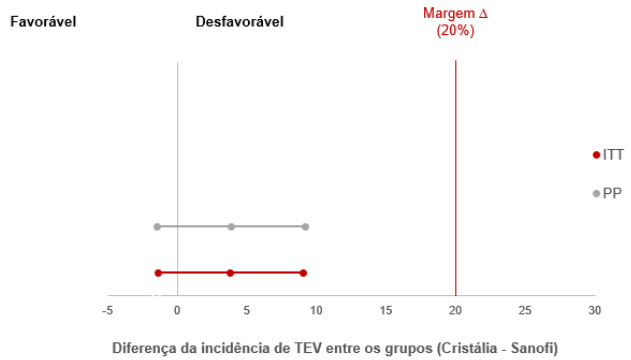
Parâmetros	N	Médias		Razão T/R (%)	Intervalo de Confiança 90% Limites (%)		BE
		Test	Ref.		Lower	Upper	
Anti-Xa							
AUC (0-t) (UI·h/mL)	20	3.922	3.709	105.72	98.57	113.40	Sim
A_{max} (UI/mL)	20	0.524	0.500	104.79	100.36	109.42	Sim
Anti-IIa							
AUC (0-t) (UI·h/mL)	20	0.2144	0.2070	103.58	92.52	115.95	Sim
A_{max} (UI/mL)	20	0.0563	0.0550	102.24	97.73	106.96	Sim





Os resultados confirmam que os intervalos de confiança a 90% para a relação da média geométrica dos quadrados mínimos dos parâmetros avaliados entre o medicamento teste e o referência estavam dentro da faixa de aceitação de bioequivalência de 80,00 a 125,00%. Ambos os medicamentos foram bem tolerados e não houve relatos de eventos adversos no decorrer do estudo.
Fonte: Quinta-Analytica (study center), SciencePharma (sponsor). A Randomised, Open-Label, Single-Dose, 2-Way Cross-Over Comparative PK/PD Study of Biosimilar Enoxaparin Sodium 40 vs. Reference Medicinal Product Clexane after Subcutaneous Administration in Healthy Volunteers. Quinta Study No: 411/13. Sponsor's Protocol Code No: SPh/01/2013. Final Report June 26, 2014.

Foi realizado estudo clínico, multicêntrico, de não inferioridade, cego para o investigador, randomizado e controlado por comparador ativo com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança entre Endocris® (enoxaparina sódica) e o medicamento comparador utilizado (Clexane® da empresa Sanofi-Aventis) para a prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em participantes submetidos à cirurgia geral abdominal, com alto risco para o desenvolvimento de TEV.
Foram incluídos 243 pacientes, nos quais administrou-se enoxaparina (Endocris® ou Clexane®) em seringas preenchidas com 40 mg. A administração do conteúdo de 1 seringa (40 mg) foi feita por via subcutânea 12 ± 2 horas antes do início da cirurgia, seguida por uma aplicação entre 6-8 horas após o término da cirurgia. Após 24 ± 2 horas da aplicação anterior seguiu-se com as demais aplicações até completar 10 administrações. Foram realizadas avaliações por imagem Duplex Scan de membros inferiores após o término da administração do fármaco, avaliações do sangramento e amostras de sangue foram colhidas para avaliação do coagulograma e demais parâmetros de segurança.
A diferença observada entre os grupos de pacientes para incidência de TEV a partir da randomização até 12 dias após cirurgia foi de 3,87 % (IC95 %= [-1,5 %; 9,2 %]) em ITT (intenção de tratar) e de 3,87 % (IC95 %= [-1,5 %; 9,2 %]) em PP (por protocolo). Pela diferença apresentada, conclui-se pela não-inferioridade do Endocris® em ambas as populações, uma vez que o intervalo de confiança não atinge o valor Δ = 20 %. Ao final do estudo os resultados da diferença entre os grupos foram de 3,84 % (IC 95 %: -1,4 %; 9,1 %) em ITT e 3,94 % (IC 95 %: -1,5 %; 9,4 %) em PP, onde também foi verificada a não-inferioridade do Endocris®, uma vez que o intervalo de confiança não atinge o valor Δ = 20 %.



Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os 2 grupos com relação à incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos atribuíveis à medicação e eventos adversos graves atribuíveis à medicação.
O Endocris® mostrou-se uma opção eficaz e segura na prevenção de tromboembolismo venoso em participantes adultos submetidos a cirurgias abdominais gerais com alto risco para desenvolvimento de doença tromboembólica.

Fonte: Estudo de Não Inferioridade da Enoxaparina Cristália em Relação à Enoxaparina Sanofi-Aventis para a Profilaxia de Tromboembolismo Venoso em Participantes Submetidos a Cirurgias Abdominais Gerais com Alto Risco para Desenvolvimento da Doença Tromboembólica produzido pelo Laboratório Cristália. CRT062.

Em estudos bem controlados em pacientes cirúrgicos com alto risco de trombose venosa profunda (TVP), a enoxaparina demonstrou eficácia na profilaxia contra TVP confirmada por venografia, pelo menos, igual à observada com a heparina não fracionada. A eficácia também foi demonstrada em pacientes com risco moderado e em investigações limitadas utilizando varredura de fibrinogênio marcado com 125I em pacientes não cirúrgicos com risco de TVP. Em estudos clínicos, a enoxaparina também impediu a coagulação da circulação extracorpórea, mantendo a permeabilidade do circuito em pacientes em hemodiálise. Dessa forma, a enoxaparina representa uma alternativa eficaz na profilaxia de trombose, com a conveniência de administração menos frequente do que a heparina não fracionada e a possível vantagem de menor propensão para complicações hemorrágicas.
Fonte: Buckley MM; Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its phamarcology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs; 44(3) 465-497, 1992.

Estudo cruzado com 40 (quarenta) pacientes em UTI necessitando de hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da enoxaparina, heparina de baixo peso molecular como anticoagulante em comparação com a heparina não fracionada. Os pacientes tratados com heparina receberam um *bolus* inicial de 30 UI/kg antes da filtração e uma infusão de manutenção a 7 unidades/kg/h, titulado para atingir um tempo de tromboplastina parcial ativado sistêmico (TTPA) de 40-45 s. Os pacientes tratados com enoxaparina receberam um *bolus* inicial de 0,15 mg/kg e uma infusão de manutenção a partir de 0,05 mg/kg/h, que foi posteriormente ajustado para manter a atividade sistêmica anti-fator Xa (anti-Xa) a 0,25-0,30 UI/mL. Cada paciente recebeu ambos os esquemas de dose no estudo cruzado. O estudo mostrou que a enoxaparina pode ser utilizada para a anticoagulação durante HVVC resultando em maior vida útil do filtro em comparação com a heparina não fracionada.
Fonte: Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, Bellmann R. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. Intensive Care Med. 2007 Sep;33(9):1571-9. Epub 2007 Jun 12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este produto contém enoxaparina sódica que é obtida pela despolimerização alcalina do benzil éster derivado da heparina da mucosa porcina. O peso molecular médio da enoxaparina varia entre 3800-5000 Daltons.
A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular com uma alta atividade anti-Xa (100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (28 UI/mg). Para as doses requeridas, a enoxaparina não aumenta tempo de sangramento. Para as doses preventivas, enoxaparina não causa notável modificação do TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada). A enoxaparina também não influencia a agregação de plaquetas nem a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Farmacocinética: os parâmetros farmacocinéticos foram estudados em relação ao tempo da atividade plasmática anti-Xa.

Biodisponibilidade e absorção: A biodisponibilidade da enoxaparina é cerca de 95%.

Distribuição: A atividade anti-Xa está localizada no espaço vascular.

Biotransformação: A enoxaparina é primariamente metabolizada no fígado.

Eliminação: A meia-vida de eliminação da atividade anti-Xa é aproximadamente 4,4 horas após a administração de enoxaparina 40 mg e 4 horas para uma administração de 60 mg ou 80 mg de enoxaparina.

Excreção: Enoxaparina é eliminada na urina. No idoso a eliminação é ligeiramente diminuída.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade (alergia) à enoxaparina, heparina ou outras heparinas de baixo peso molecular;
- Problemas de coagulação graves;
- História de trombocitopenia com enoxaparina ou qualquer outra heparina;
- Úlcera gastrintestinal ativa ou lesão orgânica com provável sangramento;
- Endocardite bacteriana, exceto quando afeta uma válvula mecânica de reposição;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Este medicamento é geralmente desaconselhável nas seguintes situações:
- Insuficiência renal grave, exceto na indicação de prevenção de trombos no circuito dialítico;
- Hipertensão arterial descontrolada;
- Em combinação com outros medicamentos (ver item: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Uso Pediátrico:
A segurança e eficácia de enoxaparina sódica injetável em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Gravidez – Categoria de Risco B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não injetar Endocris® (enoxaparina sódica) por via intramuscular. O procedimento de injeção de enoxaparina sódica deve ser rigorosamente observado. Não há estudos dos efeitos de enoxaparina sódica administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea, conforme recomendação médica.

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.

Enoxaparina, assim como qualquer outro anticoagulante, deve ser usada com precaução em pacientes com alto risco de hemorragia, como nos casos de:
- história de úlcera péptica ou qualquer lesão orgânica com provável sangramento;
- acidente vascular cerebral hemorrágico;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial severa e descontrolada;
- diátese hemorrágica;
- hemorragia;
- disfunção renal;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- nos casos de anestesia intratecal/epidural;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- alterações na coagulação do sangue.

Monitoramento da contagem plaquetária
O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia, geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com enoxaparina sódica. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento. 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.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM)
Com relação à eficácia e segurança, Endocris® e Clexane® mostraram-se altamente semelhantes, conforme resultado dos estudos clínicos de fase I e III (vide item "2. Resultados de Eficácia").
Os diferentes tipos de heparinas de baixo peso molecular não devem ser intercambiados uma vez que diferem no processo de fabricação, peso molecular médio, atividade anti-Xa específica, unidade e dose. Isto ocasiona diferenças em suas atividades farmacocinética e biológica, como por exemplo, a atividade antitrombina e a interação com as plaquetas. Atenção cuidadosa e obediência ao modo específico de uso de cada produto são absolutamente essenciais.

Anestesia epidural/intratecal
Assim como com outros anticoagulantes, casos raros de hemorragia epidural ou intratecal e hematoma subsequentes resultando em paralisia permanente ou de longa duração foram relatados com a administração de enoxaparina concomitante

com anestesia intratecal/epidural. O risco destes raros eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório prolongado de cateter epidural, uso concomitante de alguns fármacos que alteram a hemostasia como AINEs, com punção epidural ou intratecal traumática ou repetida, ou em pacientes com história de cirurgia ou deformidade espinhal. Monitorização neurológica rigorosa é necessária nestas circunstâncias.
Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou intratecal, deve-se considerar o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica. A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo.
A introdução ou remoção deve ser postergada para 10 - 12 horas após a administração de enoxaparina sódica na profilaxia da trombose venosa profunda. **Em pacientes recebendo doses maiores (terapêuticas) de enoxaparina sódica (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 horas após a administração**. A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 horas após a remoção do cateter.
O médico deve decidir sobre a administração de anticoagulantes durante o uso de anestesia epidural/intratecal. Deve-se ter extrema cautela e monitorização frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na região lombar, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem informar imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intraespinhal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinhal, com urgência.

Trombocitopenia induzida pela heparina
Enoxaparina deve ser usada com extrema cautela em pacientes com história de trombocitopenia induzida por 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 preditivo limitado. A decisão do uso de enoxaparina sódica em tais casos deve ser tomada somente por um especialista.

Gravidez
Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.
Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de ^{35}S-enoxaparina sódica por meio da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica por meio da placenta, durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestre 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 no ser humano, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez, somente se o médico considerar como estritamente necessário.
Categoria de risco na gravidez: categoria B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Em ratas lactantes, a concentração de ^{35}S-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 Endocris® (enoxaparina sódica).

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Diminuição da Fertilidade
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 de ratos, o teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos e os testes *in vivo* de aberração cromossômica na medula óssea de ratos. A enoxaparina não tem nenhum efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas em doses subcutâneas de até 20 mg/kg/dia. Estudos de teratologia foram conduzidos em ratas e coelhas prenhes, em doses subcutâneas de enoxaparina de até 30 mg/kg/dia. Não houve, até agora, nenhuma evidência de efeitos teratogênicos ou fetotoxicidade devido à enoxaparina.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos
Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em voluntários idosos comparados a voluntários jovens quando a função renal é normal. Não foi observado aumento na

tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Entretanto, a função renal diminui com o aumento da idade. Assim, pacientes idosos (especialmente pacientes ≥ 80 anos de idade) podem apresentar retardo na eliminação da enoxaparina sódica podendo haver aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas. Portanto, aconselha-se monitorização cuidadosa.

Crianças
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas. Portanto, a enoxaparina sódica não é recomendada para crianças.

Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição a enoxaparina, 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 doses 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 (ver item "8. Posologia e Modo de Usar").

Pacientes de baixo peso
Um aumento na exposição a enoxaparina sódica em doses profiláticas (não ajustadas ao peso) tem sido observado em mulheres e homens de peso baixo (< 45 kg e < 57 kg, respectivamente), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar monitorização clínica individualizada nestes pacientes, para ajuste da dose, se necessário.

Pacientes obesos
Pacientes obesos apresentam risco aumentado de tromboembolismo. A segurança e a eficácia de doses profiláticas em pacientes obesos (IMC > 30 kg/m^2) 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.
Monitorização cuidadosa se aplica, também, a pacientes com mais de 100 kg de peso corpóreo.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
A utilização de enoxaparina sódica não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento, com enoxaparina sódica, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Tais medicamentos incluem:
- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o cetorolaco;
- dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa.

Em caso de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar enoxaparina sódica sob monitorização clínica e laboratorial apropriadas.

Interação com exames laboratoriais
Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina 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 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 enoxaparina, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da atividade de enoxaparina sódica.
Anti-Fator Xa pode ser utilizado para monitorar o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica em pacientes com falência renal significante. Se durante a terapia com enoxaparina sódica ocorrer parâmetros de coagulação anormais ou sangramento, níveis de anti-Fator Xa podem ser usados para monitorar os efeitos anticoagulantes da enoxaparina sódica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Endocris® possui prazo de validade de 02 (dois) anos a partir da data de fabricação, quando conservado em sua embalagem original e armazenado à temperatura ambiente entre 15 e 30°C, protegido da luz.

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.

Aspecto físico:
Solução límpida, incolor ou levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1. Profilaxia da TVP

A posologia de Endocris® (enoxaparina sódica) é determinada pela predisposição individual de ocorrer trombose venosa 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 > 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasias, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogenioterapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com alto risco os indivíduos com história de embolia e trombose venosa prévia, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

Pacientes cirúrgicos:
- Em pacientes que apresentam risco moderado de trombose venosa (por exemplo: cirurgia abdominal), a profilaxia é obtida com a dose recomendada de enoxaparina sódica de 20 mg ou 40 mg, 1 (uma) vez ao dia, por VIA SUBCUTÂNEA. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 (duas) horas antes da intervenção cirúrgica.
- Em pacientes com alto risco de trombose venosa (por exemplo: cirurgia ortopédica), a profilaxia é obtida com injeção única diária SUBCUTÂNEA de enoxaparina sódica de 40 mg (0,4 mL correspondendo a 4.000 UI. anti-Xa). A primeira injeção deve ser aplicada 12 (doze) horas antes da intervenção.

A duração do tratamento depende da persistência do risco tromboembólico, em geral, até a deambulação do paciente (em média, 7 (sete) a 10 (dez) dias após a intervenção). Tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser mantido enquanto houver risco de trombose venosa e até a deambulação do paciente.
A administração única diária de 40 mg de enoxaparina sódica por 3 (três) semanas adicionais, além da profilaxia inicial, (em geral, após a alta hospitalar), comprovou ser benéfica em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as doses para anestesia epidural/intratecal: (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Pacientes clínicos:
A dose recomendada para pacientes clínicos é de 40 mg de enoxaparina sódica, 1 (uma) vez ao dia, administrada por VIA SUBCUTÂNEA. A duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 6 (seis) dias, devendo ser mantido até a deambulação total do paciente, por um período máximo de 14 (quatorze) dias.

2. Prevenção de trombo no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise

A enoxaparina deve ser injetada pela VIA INTRAVENOSA durante hemodiálise.
Um miligrama/ kg (0,01 mL) de enoxaparina corresponde a aproximadamente 100 UI anti-Xa.

A dose recomendada é 1 mg/kg. A enoxaparina deve ser introduzida na linha arterial do circuito do dialisador no início da sessão de diálise. O efeito desta dose é usualmente suficiente para uma sessão de 4 horas: no caso de serem encontrados anéis de fibrina, uma dose adicional de 0,5 a 1 mg/kg pode ser administrada. Em pacientes sob 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.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função dos rins esteja prejudicada (verificar item "5. Advertências e Precauções").

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.

Insuficiência renal
Verificar item "5. Advertências e Precauções".

Não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal moderada e leve. Todos os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais e sintomas de sangramento.

Insuficiência renal grave: é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), de acordo com a tabela a seguir, visto que a exposição à enoxaparina sódica é significantemente aumentada nesta população.

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal grave
40 mg por via subcutânea, 1 vez ao dia	20 mg por via subcutânea, 1 vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação de hemodiálise.

Clearance de creatinina 30-80 mL/min: embora não seja recomendado o ajuste posológico, é aconselhável que se faça monitorização clínica cuidadosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento listadas a seguir estão classificadas em termos de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000) ou desconhecido (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas relatadas com Endocris® durante estudo clínico fase III, considerando a população em ITT (*intention-to-treat*) do braço tratado com este medicamento (n = 111):

- **Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)**: hemorragia e contusão no local da injeção.
- **Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100)**: dor, reação alérgica, prurido, melena, enzimas hepáticas aumentadas, anemia, insuficiência circulatória, faringite, reação no local da aplicação e hemorragia pós-operatória.

As reações adversas detalhadas abaixo foram observadas com enoxaparina sódica:

- **Reações muito comuns (> 1/10)**: anemia, hemorragia
- **Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)**: edema, edema periférico, equimoses no local de aplicação, hemorragia no local de aplicação, dor no local de aplicação, diarreia, náuseas, hemorragia, hemorragia maior, trombocitopenia, aumento nas provas de função hepática (incluindo aumento das enzimas ALT e AST), confusão, hematúria, febre, eritema e escoriações.
- **Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100)**: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal, pneumonia, eczema, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, eritema pruriginoso, eritema vésico-bolhoso, dermatite bolhosa e púrpura.
- **Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000)**: vasculite cutânea localizada e trombocitopenia imunoalérgica com trombose.
- **Reações com frequência desconhecida**: alopecia, dor de cabeça, reação no local de aplicação irritação, nódulos, inflamação e secreção, necrose cutânea, hiperpotassemia, anemia hemorrágica, eosinofilia, hematoma, trombocitose, lesão hepática, lesão colestática, reação anafilactóide - reação alérgica sistêmica, prurido, urticária,

incluindo choque anafilático, reação de hipersensibilidade - prurido, urticária, reações anafiláticas/anafilactóides incluindo choque, osteoporose, paraplegia e hematoma espinhal.

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 superdose acidental pode levar a complicações hemorrágicas. Caso ocorra, a neutralização pode ser obtida pela injeção intravenosa de sulfato de protamina (solução 1%). A dose de protamina deve ser igual à de enoxaparina: 1 mg de protamina administrado para neutralizar o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina, se enoxaparina foi administrada nas últimas 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina por 1 mg de enoxaparina deve ser administrada se enoxaparina foi administrada mais de 8 horas antes da administração de protamina, ou se foi determinado que a segunda dose de protamina é necessária. A segunda infusão de 0,5 mg de sulfato de protamina por 1 mg de enoxaparina deve ser administrada se o TTPA medido de 2 a 4 horas após a primeira infusão permanecer prolongado. A ocorrência de superdose ou intoxicação acidental deve ser prontamente notificada.

EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES.

DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0373

Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Fabricado por:
Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co. Ltd.
Gaoxinzhongyi Road, Nanshan District, Shenzhen 518057, China

Registrado e Importado por:
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP –Brasil - CEP 13974-970
CNPJ 44.734.671/0001-51

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2019

RM_0373_01

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do expediente	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data do expediente*	*Número do Expediente*	*Assunto*	*Data de aprovação*	*Itens de bula*	*Versões (VP / VPS)*	*Apresentações relacionadas*
04/06/2014	0441667/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida - 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL
05/04/2017	0546546/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida - 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL.
04/12/2019		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	2221903/17-0	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	04/11/2019	**Versão paciente:** 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento **Versão profissional de saúde:** 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL.