

CLEXANE[®]
(enoxaparina sódica)

Sanofi Medley Farmacêutica 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

CLEXANE®
enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

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

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

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de CLEXANE contém:

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado para:

- tratamento da trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de um vaso) com ou sem embolia pulmonar (presença de um coágulo em uma artéria do pulmão);
- tratamento da angina instável (dor no peito) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;
- tratamento de infarto agudo do miocárdio (morte (necrose) de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio) com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea (cateterismo cardíaco);
- profilaxia do tromboembolismo venoso (prevenção da obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue na corrente sanguínea), 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 (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo), falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas (doenças inflamatórias e degenerativas que afetam as articulações);
- prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise (método artificial para filtrar o sangue).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

A máxima atividade anti-Xa (antitrombótica) média no sangue é observada 3 a 5 horas após a administração subcutânea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CLEXANE não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade (alergia) à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;
- hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico (derrame cerebral) recente.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CLEXANE não deve ser administrado por via intramuscular.

Hemorragia (sangramento)

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

CLEXANE, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizado com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como:

- alterações na hemostasia (alteração nos mecanismos que controlam a formação e a dissolução de coágulos);
- histórico de úlcera péptica (úlcera no estômago);
- derrame cerebral recente;
- hipertensão arterial (pressão alta) severa não controlada;
- retinopatia diabética (lesão na retina causada pelas complicações do diabetes mellitus);
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica (no olho) recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”).

Monitoramento da contagem de plaquetas (elemento do sangue que participa da coagulação sanguínea)

O risco de trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) induzida por heparina também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com CLEXANE. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com CLEXANE. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com CLEXANE 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 espinal/peridural

Foram relatados casos de hematoma intraespinal (acúmulo de sangue dentro da coluna espinal) com o uso concomitante de CLEXANE 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 CLEXANE. O risco destes eventos pode ser aumentado com administração de doses maiores de CLEXANE, 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 “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? -

Interações Medicamentosas”). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinhais (na espinha) repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinhal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de CLEXANE e anestesia/analgesia peridural ou espinhal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco. A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante de CLEXANE 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 CLEXANE (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 CLEXANE (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 (espinhal) 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 dos 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 (1mg/kg/dia).

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinhal ou punção lombar, deve-se empregar o monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor lombar, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Você deve informar imediatamente a seu médico caso apresente 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

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 e do infarto do miocárdio, devem-se respeitar precisamente os intervalos entre as doses recomendadas de CLEXANE. É importante estabelecer a hemostasia no local da punção após a intervenção coronariana percutânea. Caso tenha sido utilizado um dispositivo de fechamento, a bainha de acesso vascular pode ser removida imediatamente. Caso tenha sido utilizado um método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última administração intravenosa ou subcutânea de CLEXANE. Se o tratamento com CLEXANE continuar, a próxima dose programada de CLEXANE 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 (capacidade de produzir dano ao embrião ou feto durante a gravidez). 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 CLEXANE durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

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

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

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de CLEXANE na trombopprofilaxia (prevenção de formação de coágulos) em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administraram-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 (obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue na corrente sanguínea) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 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 item “6. Como devo usar este medicamento?”).

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação de CLEXANE (vide item “6. Como devo usar este medicamento?”).

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

Próteses mecânicas valvulares cardíacas: o uso de CLEXANE não foi adequadamente estudado para casos de trombopprofilaxia em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas que receberam CLEXANE para trombopprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos, incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos foram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções - Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas”).

Insuficiência renal (nos rins): em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição ao CLEXANE, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição ao CLEXANE 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 item “6. Como devo usar este medicamento?”).

Peso baixo: um aumento na exposição ao CLEXANE 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.

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 CLEXANE não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia (coagulação) antes do início do tratamento com CLEXANE, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Converse com seu médico caso esteja utilizando os medicamentos abaixo:

- 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 CLEXANE sob cuidadoso monitoramento clínico e laboratorial quando apropriado.

- medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, CLEXANE não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária (união de plaquetas) ou a ligação do fibrinogênio (proteína do sangue relacionada à coagulação sanguínea) às plaquetas.

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

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

CLEXANE deve ser mantido em 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.

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

Características do medicamento

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

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

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

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

A injeção subcutânea aplicada corretamente (no tecido subcutâneo, abaixo da pele) é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha após a injeção, as seringas preenchidas 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. Você deve 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.

- Para as doses de 20 mg e 40 mg:

Retire a capa protetora da agulha (figura 1).

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 1).

Ajuste a dose a ser injetada (se necessário):

A quantidade do medicamento a ser injetada deve ser ajustada dependendo do peso corpóreo do paciente; consequentemente 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.

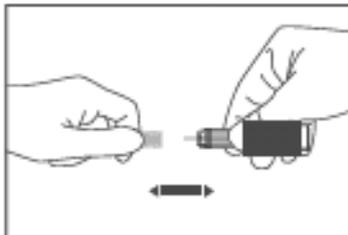


figura 1

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



figura 2

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

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



figura 3

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

CLEXANE 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 CLEXANE 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 CLEXANE para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. CLEXANE 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 de CLEXANE graduada 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 CLEXANE 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 CLEXANE foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide item “6. Como devo usar este medicamento? - Posologia - 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 CLEXANE, recomenda-se usar uma bolsa de infusão de 50 mL (contendo, por exemplo, solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água). Com o auxílio de uma seringa, retira-se 30 mL da solução contida na bolsa e despreza-se este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa 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 CLEXANE é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com *risco moderado* os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia, 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 CLEXANE baseiam-se no risco do paciente. O risco do 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 CLEXANE é de 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

O tratamento com CLEXANE 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 CLEXANE 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 (prevenção de trombose) de até 5 semanas é recomendada.
- Para pacientes submetidos à cirurgia oncológica com risco elevado de tromboembolismo venoso, recomenda-se uma trombopprofilaxia (prevenção de trombose) 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 "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?".

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

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

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

A posologia de CLEXANE recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, 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 CLEXANE é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriada e o tratamento com CLEXANE deve ser mantido até que o efeito terapêutico do anticoagulante tenha sido atingido.

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

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

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

Durante a hemodiálise, CLEXANE 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 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 CLEXANE.

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

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

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

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

Para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea: se a última dose subcutânea de CLEXANE 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 CLEXANE deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

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 (dos rins) esteja prejudicada (vide itens "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?" e 6. Como devo usar este medicamento? -Posologia - Insuficiência renal").

Insuficiência renal (vide item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?")

- **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 CLEXANE 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 (do fígado): em decorrência da ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência do fígado.

Anestesia espinal/peridural: para pacientes que recebendo anestesia espinal/peridural vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Anestesia espinal/peridural”.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 trombose venosa profunda em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita, 559 para tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, 1578 para tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem 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 trombose venosa profunda seguida de cirurgia ou em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita. No tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, pacientes recebendo enoxaparina foram tratados também com uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas ou uma dose de 1,5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia. Nos estudos clínicos para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem 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 reações adversas observadas nestes estudos clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização estão detalhadas abaixo:

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

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

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

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

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

Reação com frequência desconhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados). As reações adversas observadas pós-comercialização são classificadas como de “frequência desconhecida”.

• Hemorragias

Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente reportadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, relatadas 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 (conjunto de mecanismos que o organismo emprega para evitar hemorragia) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”).

Distúrbios vasculares:

Profilaxia (prevenção) em pacientes cirúrgicos:

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

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 (dentro do crânio), 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 (acúmulo de sangue fora dos vasos sanguíneos), outras equimoses (extravasamento de sangue na pele) além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematúria (sangue na urina), epistaxe (sangramento no nariz) 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 (diminuição no número de plaquetas sanguíneas)

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 (tipo de reação alérgica) - ver também experiência pós-comercialização.

Distúrbios hepatobiliares (do fígado):

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

- Comum: urticária (erupção na pele com coceira), prurido (coceira e/ou ardência), eritema (vermelhidão)
- Incomum: dermatite bolhosa (tipo de reação alérgica na pele)

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

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

Investigação:

- Rara: hiperpotassemia (aumento do potássio no sangue)

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período após a aprovação do uso de 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 imune

- Reação anafilática/anafilactoide, incluindo choque

Distúrbios do sistema nervoso

- Dor de cabeça

Distúrbios vasculares

- Foram relatados casos de hematoma espinal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinal/peridural ou punção espinal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

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 (irrigação deficiente de sangue nas extremidades devido à constricção ou obstrução dos vasos sanguíneos) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”)
- Eosinofilia (aumento de um tipo de leucócito no sangue chamado eosinófilo)

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- Vasculite cutânea (inflamação da parede de um vaso), necrose cutânea (morte das células da pele) geralmente ocorrendo no local da administração, (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura (manchas arroxeadas na pele e nas mucosas) ou placas eritematosas (com vermelhidão, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com CLEXANE
- 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 das células do fígado)
- Lesão colestática (lesão causada pelo acúmulo de bile, devido à redução/obstrução do fluxo de bile)

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

- Osteoporose (doença que atinge os ossos) na terapia prolongada (acima de 3 meses)

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

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

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 CLEXANE administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de CLEXANE, se CLEXANE foi administrado nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de CLEXANE pode ser administrada se CLEXANE 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 CLEXANE, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de CLEXANE nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0336

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Soluções injetáveis 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

Fabricado por :

Sanofi Winthrop Industrie

180 Rue Jean Jaurès – 94702 Maisons-Alfort – França

Ou

Solução injetável 40 mg/0,4 mL

Fabricado por :

Sanofi Winthrop Industrie

1051 Boulevard Industriel Zone Industrielle, 76580 Le Trait – França

IB041018B

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/11/2020.

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
11/12/2020	4390209/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/08/2020	2901414/20- 0	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	16/11/2020	VP / VPS DIZERES LEGAIS	VP / VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER PRÉ - ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
06/10/2020	3433282/20-1	10456 - PRODUTO	N/A	N/A	Referente ao Ofício nº	29/09/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER	VP / VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST

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
		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			3218865200 recebido da ANVISA.		ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER PRÉ - ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
18/05/2020	1558964/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	22/08/2019	2038160/19-3	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula relacionado a dados clínicos	16/04/2020	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST

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
		Bula - RDC 60/12					MODO DE USAR		SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 6 SER PRÉ - ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
19/09/2019	2208585/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0290842/19-5	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST

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
									SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
04/06/2019	0500608/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS VERSÃO INICIAL	VP/VPS	40 MG SOL INJ CT 6 SER PRÉ - ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA
21/03/2017	0451113/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4.CONTRAIINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC

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
									GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
12/05/2014	0362089/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
23/10/2013	0894264/13-1	10456 – PRODUTO	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD

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
		BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
16/07/2013	0571243/13-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X

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
									0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA
29/05/2013	0430359/13-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST SEGURANÇA 20 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,2 ML + SIST DE SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 10 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 40 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA 80 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,8 ML + SIST SEGURANÇA 100 MG SOL INJ CT 2 SER PRE-ENCHIDAS VD

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
									INC GRAD X 1,0 ML + SIST SEGURANÇA

CLEXANE[®]
(enoxaparina sódica)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

Sistema de segurança ativado pelo usuário

40 mg/0,4 mL

60 mg/0,6 mL

CLEXANE®
enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

- Solução injetável 40 mg (4.000 UI)/0,4 mL: embalagem com 2 seringas preenchidas com sistema de segurança ativado pelo usuário.
- Solução injetável 60 mg (6.000 UI)/0,6 mL: embalagem com 2 seringas preenchidas graduadas com sistema de segurança ativado pelo usuário.

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

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de CLEXANE contém:

Apresentação	40 mg	60 mg
enoxaparina sódica	40,0 mg	60,0 mg
água para injetáveis q.s.p.	0,4 mL	0,6 mL

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado para:

- tratamento da trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de um vaso) com ou sem embolia pulmonar (presença de um coágulo em uma artéria do pulmão);
- tratamento da angina instável (dor no peito) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;
- tratamento de infarto agudo do miocárdio (morte (necrose) de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio) com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea (cateterismo cardíaco);
- profilaxia do tromboembolismo venoso (prevenção da obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue na corrente sanguínea), 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 (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo), falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas (doenças inflamatórias e degenerativas que afetam as articulações);
- prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise (método artificial para filtrar o sangue).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

A máxima atividade anti-Xa (antitrombótica) média no sangue é observada 3 a 5 horas após a administração subcutânea.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CLEXANE não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade (alergia) à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes;
- hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico (derrame cerebral) recente.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CLEXANE não deve ser administrado por via intramuscular.

Hemorragia (sangramento)

Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (vide item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

CLEXANE, assim como qualquer outra terapia anticoagulante, deve ser utilizado com cautela em condições com alto risco de hemorragia, tais como:

- alterações na hemostasia (alteração nos mecanismos que controlam a formação e a dissolução de coágulos);
- histórico de úlcera péptica (úlcera no estômago);
- derrame cerebral recente;
- hipertensão arterial (pressão alta) severa não controlada;
- retinopatia diabética (lesão na retina causada pelas complicações do diabetes mellitus);
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica (no olho) recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”).

Monitoramento da contagem de plaquetas (elemento do sangue que participa da coagulação sanguínea)

O risco de trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) induzida por heparina também existe com heparinas de baixo peso molecular. Pode ocorrer trombocitopenia geralmente entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento com CLEXANE. Portanto, recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com CLEXANE. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com CLEXANE 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 espinal/peridural

Foram relatados casos de hematoma intraespinal (acúmulo de sangue dentro da coluna espinal) com o uso concomitante de CLEXANE 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 CLEXANE. O risco destes eventos pode ser aumentado com administração de doses maiores de CLEXANE, 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 “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinais (na espinha) repetidas ou em pacientes com histórico de cirurgia ou deformidade espinal.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de CLEXANE e anestesia/analgésia peridural ou espinhal, deve-se considerar o perfil farmacocinético do fármaco. A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante de CLEXANE 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 CLEXANE (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 CLEXANE (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 (espinhal) 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 dos 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 (1mg/kg/dia).

Caso o médico decida administrar anticoagulantes durante o uso de anestesia peridural/espinhal ou punção lombar, deve-se empregar o monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor lombar, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Você deve informar imediatamente a seu médico caso apresente 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

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 e do infarto do miocárdio, devem-se respeitar precisamente os intervalos entre as doses recomendadas de CLEXANE. É importante estabelecer a hemostasia no local da punção após a intervenção coronariana percutânea. Caso tenha sido utilizado um dispositivo de fechamento, a bainha de acesso vascular pode ser removida imediatamente. Caso tenha sido utilizado um método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última administração intravenosa ou subcutânea de CLEXANE. Se o tratamento com CLEXANE continuar, a próxima dose programada de CLEXANE 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 (capacidade de produzir dano ao embrião ou feto durante a gravidez). 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 CLEXANE durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

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

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

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de CLEXANE na trombopprofilaxia (prevenção de formação de coágulos) em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administraram-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 (obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue na corrente sanguínea) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 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 item “6. Como devo usar este medicamento?”).

Pacientes idosos podem apresentar retardo na eliminação de CLEXANE (vide item “6. Como devo usar este medicamento?”).

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

Próteses mecânicas valvulares cardíacas: o uso de CLEXANE não foi adequadamente estudado para casos de trombopprofilaxia em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares cardíacas que receberam CLEXANE para trombopprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos, incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos foram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertências e Precauções - Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas”).

Insuficiência renal (nos rins): em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição ao CLEXANE, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição ao CLEXANE 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 item “6. Como devo usar este medicamento?”).

Peso baixo: um aumento na exposição ao CLEXANE 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.

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 CLEXANE não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

Recomenda-se a interrupção do uso de medicamentos que afetam a hemostasia (coagulação) antes do início do tratamento com CLEXANE, a menos que seu uso seja estritamente indicado. Converse com seu médico caso esteja utilizando os medicamentos abaixo:

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

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

- medicamento-exame laboratorial

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, CLEXANE não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação sanguínea global, nem afeta a agregação plaquetária (união de plaquetas) ou a ligação do fibrinogênio (proteína do sangue relacionada à coagulação sanguínea) às plaquetas.

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

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

CLEXANE deve ser mantido em 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.

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

Características do medicamento

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MODO DE USAR

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

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

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

A injeção subcutânea aplicada corretamente (no tecido subcutâneo, abaixo da pele) é essencial para reduzir a dor e ferimento no local da injeção.

Para evitar ferimentos acidentais com a agulha após a injeção, as seringas preenchidas 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. Você deve 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.

- Para as doses de 20 mg e 40 mg:

Retire a capa protetora da agulha (figura 1).

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 1).

Ajuste a dose a ser injetada (se necessário):

A quantidade do medicamento a ser injetada deve ser ajustada dependendo do peso corpóreo do paciente; consequentemente 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.

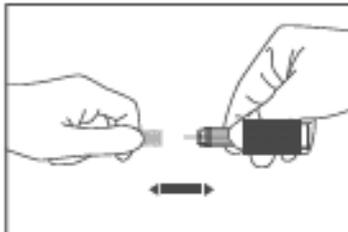


figura 1

Administração da injeção (com sistema de segurança ativado pelo usuário)

1. A medicação 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.
2. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).



figura 2

3. Remova a seringa do local da injeção, mantendo o dedo no êmbolo.
4. Oriente a agulha para longe de você e de outras pessoas e ative o sistema de segurança empurrando firmemente o êmbolo. A capa protetora cobrirá automaticamente a agulha e um “clique” audível será ouvido para confirmar a ativação da proteção.
5. Descarte imediatamente a seringa no recipiente para objetos cortantes mais próximo.

Para mais informações, consulte seu médico.

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

CLEXANE 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 CLEXANE 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 CLEXANE para limpar o dispositivo de acesso do medicamento. CLEXANE 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 de CLEXANE graduada 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 CLEXANE 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 CLEXANE foi administrada há mais de 8 horas antes de o balão ser inflado (vide item “6. Como devo usar este medicamento? - Posologia - 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 CLEXANE, recomenda-se usar uma bolsa de infusão de 50 mL (contendo, por exemplo, solução salina normal 0,9% ou dextrose a 5% em água). Com o auxílio de uma seringa, retira-se 30 mL da solução contida na bolsa e despreza-se este volume. Aos 20 mL restantes na bolsa de infusão, injeta-se o conteúdo total de uma seringa 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 CLEXANE é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com *risco moderado* os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia, 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 CLEXANE baseiam-se no risco do paciente. O risco do 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 CLEXANE é de 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

O tratamento com CLEXANE 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 CLEXANE 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 tromboprofilaxia (prevenção de trombose) de até 5 semanas é recomendada.
- Para pacientes submetidos à cirurgia oncológica com risco elevado de tromboembolismo venoso, recomenda-se uma tromboprofilaxia (prevenção de trombose) 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 "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?".

2. Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes clínicos

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

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

A posologia de CLEXANE recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, 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 CLEXANE é geralmente prescrito por um período médio de 10 dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriada e o tratamento com CLEXANE deve ser mantido até que o efeito terapêutico do anticoagulante tenha sido atingido.

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

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

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

Durante a hemodiálise, CLEXANE 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 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 CLEXANE.

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

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

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

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

Para pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea: se a última dose subcutânea de CLEXANE 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 CLEXANE deve ser administrada através de bolus intravenoso.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

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 (dos rins) esteja prejudicada (vide itens "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?" e 6. Como devo usar este medicamento? -Posologia - Insuficiência renal").

Insuficiência renal (vide item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?")

- **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 CLEXANE 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 (do fígado): em decorrência da ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência do fígado.

Anestesia espinal/peridural: para pacientes que recebendo anestesia espinal/peridural vide item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Anestesia espinal/peridural".

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 trombose venosa profunda em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita, 559 para tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, 1578 para tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem 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 trombose venosa profunda seguida de cirurgia ou em pacientes intensamente doentes com mobilidade severamente restrita. No tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, pacientes recebendo enoxaparina foram tratados também com uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas ou uma dose de 1,5 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia. Nos estudos clínicos para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem 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 reações adversas observadas nestes estudos clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização estão detalhadas abaixo:

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

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

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

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

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

Reação com frequência desconhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados). As reações adversas observadas pós-comercialização são classificadas como de “frequência desconhecida”.

- **Hemorragias**

Em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comumente reportadas. Estas incluem hemorragias de grande porte, relatadas 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 (conjunto de mecanismos que o organismo emprega para evitar hemorragia) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Interações Medicamentosas”).

Distúrbios vasculares:

Profilaxia (prevenção) em pacientes cirúrgicos:

- Muito comum: hemorragia* (sangramento)

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

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 (dentro do crânio), 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 (acúmulo de sangue fora dos vasos sanguíneos), outras equimoses (extravasamento de sangue na pele) além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematúria (sangue na urina), epistaxe (sangramento no nariz) 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 (diminuição no número de plaquetas sanguíneas)

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 (tipo de reação alérgica) - ver também experiência pós-comercialização.

Distúrbios hepatobiliares (do fígado):

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

- Comum: urticária (erupção na pele com coceira), prurido (coceira e/ou ardência), eritema (vermelhidão)
- Incomum: dermatite bolhosa (tipo de reação alérgica na pele)

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

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

Investigação:

- Rara: hiperpotassemia (aumento do potássio no sangue)

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período após a aprovação do uso de 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 imune

- 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 “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

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 (irrigação deficiente de sangue nas extremidades devido à constrição ou obstrução dos vasos sanguíneos) (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”)
- Eosinofilia (aumento de um tipo de leucócito no sangue chamado eosinófilo)

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

- Vasculite cutânea (inflamação da parede de um vaso), necrose cutânea (morte das células da pele) geralmente ocorrendo no local da administração, (estes fenômenos são geralmente precedidos por púrpura (manchas arroxeadas na pele e nas mucosas) ou placas eritematosas (com vermelhidão, infiltradas e dolorosas), devendo-se interromper o tratamento com CLEXANE
- 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 das células do fígado)
- Lesão colestática (lesão causada pelo acúmulo de bile, devido à redução/obstrução do fluxo de bile)

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo

- Osteoporose (doença que atinge os ossos) na terapia prolongada (acima de 3 meses)

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

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

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 CLEXANE administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de CLEXANE, se CLEXANE foi administrado nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de CLEXANE pode ser administrada se CLEXANE 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 CLEXANE, a

administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa de CLEXANE nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0336

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie

180 Rue Jean Jaurès – 94702 Maisons-Alfort - França

IB041018C

Atendimento ao consumidor
@sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/11/2020.

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
XX/05/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP / VPS Apresentações Inclusão de apresentações com sistema de segurança ativado pelo usuário - RDC 400/2020.	VP / VPS	40 MG SOL INJ CT 2 SERPRE-ENCHIDAS VD INC X 0,4 ML + SIST SEGURANÇA 60 MG SOL INJ CT 2 SERPRE-ENCHIDAS VD INC GRAD X 0,6 ML + SIST SEGURANÇA