

Endocris[®]

enoxaparina sódica

Solução injetável

20 mg/0,2 mL

40 mg/0,4 mL

60 mg/0,6 mL

80 mg/0,8 mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Endocris®

enoxaparina sódica

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

- 20 mg/0,2 mL – cartucho com 10 seringas pré-enchidas
- 40 mg/0,4 mL – cartucho com 10 seringas pré-enchidas
- 60 mg/0,6 mL – cartucho com 2 seringas pré-enchidas
- 80 mg/0,8 mL – cartucho com 2 seringas pré-enchidas

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

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

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante hemodiálise.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos bem controlados em pacientes cirúrgicos com alto risco de trombose venosa profunda (TVP), a enoxaparina demonstrou eficácia na profilaxia contra TVP confirmada por venografia, pelo menos, igual à observada com a heparina não fracionada. A eficácia também foi demonstrada em pacientes com risco moderado e em investigações limitadas utilizando varredura de fibrinogênio marcado com 125I em pacientes não cirúrgicos com risco de TVP; além disso, a enoxaparina parece proporcionar um tratamento eficaz da TVP estabelecida. Em estudos clínicos, a enoxaparina também impediu a coagulação da circulação extracorpórea, mantendo a permeabilidade do circuito em pacientes em hemodiálise. Dessa forma, a enoxaparina representa uma alternativa eficaz na profilaxia e tratamento de trombose, com a conveniência de administração menos frequente do que a heparina não fracionada e a possível vantagem de menor propensão para complicações hemorrágicas.

Fonte: Buckley MM; Sorkin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs; 44(3) 465-497, 1992.

Estudo, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança da enoxaparina, heparina de baixo peso molecular como anticoagulante em hemofiltração venovenosa contínua (CVVHVVC) em comparação com a heparina não fracionada. Participaram quarenta pacientes adultos em UTI com parâmetros normais de anticoagulação requerindo HVVC. O estudo mostrou que a enoxaparina pode ser utilizada para a anticoagulação durante CVVHVVC resultando em maior vida útil do filtro em comparação com a heparina não fracionada.

Fonte: Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, Bellmann R. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. Intensive Care Med. 2007 Sep;33(9):1571-9. Epub 2007 Jun 12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este produto contém enoxaparina sódica que é obtida pela despolimerização alcalina do benzil éster derivado da heparina da mucosa porcina. O peso molecular médio da enoxaparina varia entre 3800-5000 Daltons.

A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular com uma alta atividade anti-Xa (100 UI/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (28 UI/mg). Para as doses requeridas, a enoxaparina não aumenta tempo de sangramento. Para as

doses preventivas, enoxaparina não causa notável modificação do TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada). A enoxaparina também não influencia a agregação de plaquetas nem a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

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

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

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

Biotransformação: A enoxaparina é primariamente metabolizada no fígado.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade (alergia) à enoxaparina, heparina ou outras heparinas de baixo peso molecular
- Problemas de coagulação graves
- História de trombocitopenia com enoxaparina ou qualquer outra heparina
- Úlcera gastrointestinal ativa ou lesão orgânica com provável sangramento
- Endocardite bacteriana, exceto quando afetando uma reposição de válvula mecânica
- Acidente vascular cerebral hemorrágico

Este medicamento é geralmente desaconselhável nas seguintes situações:

- Insuficiência renal grave, exceto na indicação de profilaxia de prevenção de trombos no circuito dialítico
- Hipertensão arterial descontrolada
- Em combinação com outros medicamentos (ver item: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Uso Pediátrico:

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

Gravidez – Categoria de Risco B

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

Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de uso por via de administração não recomendada:

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

Testes laboratoriais:

Para as doses requeridas, a enoxaparina não aumenta tempo de sangramento. Para as doses preventivas, enoxaparina não causa notável modificação do APTT (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada). A enoxaparina também não influencia a agregação de plaquetas nem a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Quando administrado em doses recomendadas para profilaxia, testes de rotina de coagulação como Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada são relativamente medidas insensitivas da atividade da enoxaparina sódica e, assim, inviáveis para monitoramento. Anti-Fator Xa pode ser utilizado para monitorar o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica em pacientes com falência renal significante. Se durante a terapia com Endocris® ocorrer parâmetros de coagulação anormais ou sangramento, níveis de anti-Fator Xa podem ser usados para monitorar os efeitos anticoagulantes da enoxaparina sódica.

O monitoramento do nível de contagem de plaquetas é necessário independentemente da indicação terapêutica e da dose administrada e é recomendado realizar teste de sangue oculto nas fezes durante o tratamento com enoxaparina. Recomenda-se que a contagem de plaquetas seja medida antes do início do tratamento e consequentemente regularmente durante o tratamento. Se uma significativa diminuição da contagem de plaquetas é observada (30 a 50% da contagem inicial), o tratamento deve ser descontinuado.

Intercambialidade das heparinas de baixo peso molecular (HBPM):

Heparinas de baixo peso molecular não devem ser intercambiadas uma vez que diferem no peso molecular, atividade anti-Xa específica e doseagem. Atenção cuidadosa e obediência ao modo específico de uso de cada produto são absolutamente essenciais.

Aumento do risco de hemorragia

Assim como com outros anticoagulantes, casos raros de hemorragia epidural ou intratecal e hematoma subsequentes resultando em paralisia permanente ou de longa duração foram relatados com a administração de enoxaparina concomitante com anestesia intratecal/epidural. O risco destes raros eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório prolongado de cateter epidural, uso concomitante de alguns fármacos que afetam a homeostase como AINEs, com punção epidural ou intratecal traumática ou repetida, ou em pacientes com história de cirurgia ou deformidade espinhal. Monitorização neurológica rigorosa é necessária nestas circunstâncias.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou intratecal, deve-se considerar o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica. Na necessidade de uso de cateteres, sua introdução ou remoção deve ser postergada para 10 - 12 horas após a administração de enoxaparina sódica na profilaxia da trombose venosa profunda. **Em pacientes recebendo doses maiores (terapêuticas) de enoxaparina sódica (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 horas após a administração.** A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 horas após a remoção do cateter.

O médico deve decidir sobre a administração de anticoagulantes durante o uso de anestesia epidural/intratecal. Deve-se ter extrema cautela e monitorização frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na região lombar, deficiências sensoriais e motoras (entorpecimento ou fraqueza dos membros inferiores), alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem informar imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intra-espinhal, devem ser efetuados o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinhal, com urgência.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas:

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Pacientes idosos:

Não foi observado aumento na tendência de hemorragia em idosos com doses profiláticas. Porém, pacientes idosos (especialmente pacientes ≥ 80 anos de idade) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses mais elevadas. Portanto, aconselha-se monitorização clínica cuidadosa (ver item POSOLOGIA), inclusive com determinação de atividade anti-Xa.

Crianças:

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

Gravidez:

Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: categoria B:

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

Lactação:

Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável. Porém, como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com ENDOCRIS® (enoxaparina sódica).

Restrições a grupos de risco:

Enoxaparina deve ser usada com precaução nos casos de:

- história de úlcera péptica ou qualquer lesão orgânica com provável sangramento;
- acidente vascular cerebral hemorrágico;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- pressão alta grave e descontrolada;

- diátese hemorrágica
- hemorragia
- disfunção renal
- retinopatia diabética: de curta duração após neurocirurgia ou cirurgia oftálmica;
- nos casos de anestesia intratecal/epidural;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- alterações na coagulação do sangue.

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo.

Limites de Peso Corpóreo:

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

Monitorização cuidadosa se aplica, também, a pacientes com mais de 100 kg de peso corpóreo.

Trombocitopenia induzida pela heparina:

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

Procedimentos de revascularização coronária percutânea:

Para minimizar o risco de sangramento seguido de instrumentação vascular durante o tratamento de angina instável, infarto do miocárdio não relacionado à onda Q, e infarto por elevação aguda do segmento-ST, siga precisamente os intervalos recomendados entre as doses de Endocris®. É importante atingir hemostasia no sítio de punção após intervenção coronária percutânea.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas:

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas não tem sido adequadamente estudado. Em um estudo clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas que receberam enoxaparina (1 mg/kg duas vezes ao dia) para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos resultando em bloqueio da válvula e morte materna e fetal. Ainda que a relação causal não tenha sido estabelecida, essas mortes devem ter ocorrido devido à falha terapêutica ou anticoagulação inadequada. Nenhuma paciente no grupo heparina/varfarina (0 de 4 mulheres) morreu. Têm sido reportados isoladamente casos pós-comercialização de trombose em válvulas de mulheres grávidas com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas que receberam enoxaparina para tromboprofilaxia. Mulheres com válvulas cardíacas mecânicas prostéticas devem estar em risco elevado para tromboembolismo durante a gravidez, e, quando grávidas, têm um índice elevado de perda fetal por parto de natimorto, aborto espontâneo e parto prematuro. Além disso, o frequente monitoramento de níveis de anti-fator Xa e ajuste da dose podem ser necessários.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são recomendadas combinações com substâncias que aumentam o risco de hemorragias tais como:

- ácido acetilsalicílico (e derivados) para doses analgésicas e antipiréticas.- fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- ticlopidina, dextrana 40 (uso parenteral) e clopidogrel.

Combinações a serem usadas com precaução: anticoagulantes orais, fármacos trombolíticos, ácido acetilsalicílico em dose antiagregante plaquetária (no tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q), glicocorticoides sistêmicos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ENDOCRIS® possui prazo de validade de 2 (dois) anos a partir da data de fabricação, quando conservado em sua embalagem original e armazenado à temperatura ambiente entre 15 e 30°C, protegido da luz.

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

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

Aspecto físico

Solução límpida, incolor ou levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Risco de uso por via de administração não recomendada:

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

A enoxaparina deve ser injetada pela VIA INTRAVENOSA durante hemodiálise.

1 mg/ kg (0,01 ml) de enoxaparina corresponde a aproximadamente 100 UI anti-Xa.

- Prevenção de trombo no circuito extracorpóreo durante a hemodiálise:

A dose recomendada é 1 mg/kg. A enoxaparina deve ser introduzida na linha arterial do circuito do dialisador no início da sessão de diálise. O efeito desta dose é usualmente suficiente para uma sessão de 4 horas: no caso de serem encontrados anéis de fibrina, uma dose adicional de 0,5 a 1 mg/kg pode ser administrada. Em pacientes sob alto risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/kg quando o acesso vascular for simples.

Populações especiais

Idosos:

Não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função dos rins esteja prejudicada (verificar item anterior).

Crianças:

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

Insuficiência hepática:

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

Insuficiência renal:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (>1/10): Anemia, hemorragia

Reações comuns (>1/100 e <1/10): Edema, edema periférico, equimoses no local de aplicação, hemorragia no local de aplicação, dor no local de aplicação, diarreia, náuseas, hemorragia, hemorragia maior, trombocitopenia, aumento das provas de função hepática, confusão, hematúria, febre

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hemorragia intracraniana, pneumonia

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): Vasculite cutânea localizada

Reações com frequência desconhecida: Alopecia, reação no local de aplicação - nódulos, inflamação e secreção, necrose cutânea, hiperpotassemia, anemia hemorrágica, eosinofilia, hematoma, trombocitose, lesão hepática, reação anafilactóide - reação alérgica sistêmica, prurido, urticária, incluindo choque anafilático, reação de hipersensibilidade - prurido, urticária, reações anafilactóides incluindo choque, osteoporose, paraplegia

Não hesite em perguntar ao seu médico para aconselhar-se ou relatar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula.

EM CASOS DE EVENTOS ADVERSOS, NOTIFIQUE AO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA – NOTIVISA, DISPONÍVEL EM <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0373

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

Fabricado por:

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co. Ltd.

Gaoxinzhongyi Road, Nanshan District, Shenzhen 518057, China

Registrado e Importado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP – Brasil - CEP 13974-970

CNPJ 44.734.671/0001-51

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

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/04/2017.



AR_AM_05042017

Anexo B

Histórico de alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|----------------|--------------------------|--|---------------------------|--|
| <i>Data do expediente</i> | <i>Número do Expediente</i> | <i>Assunto</i> | <i>Data do expediente</i> | <i>Número do Expediente</i> | <i>Assunto</i> | <i>Data de aprovação</i> | <i>Itens de bula</i> | <i>Versões (VP / VPS)</i> | <i>Apresentações relacionadas</i> |
| 04/06/2014 | 0441667/14-8 | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09 | VP e VPS | Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL. |
| 05/04/2017 | | 10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas. | VP e VPS | Solução injetável Seringa preenchida vidro transparente com 0,2 mL, 0,4 mL, 0,6 mL e 0,8 mL. |