

Versa®

(enoxaparina sódica)

Bula para profissional de saúde

Solução injetável

20 mg/0,2 mL

40 mg/0,4 mL

60 mg/0,6 mL

80 mg/0,8 mL

Versa®
(enoxaparina sódica)

Solução injetável

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Versa® (enoxaparina sódica) solução injetável:

20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL - Embalagens com 2 e 6 seringas pré-enchidas com dispositivo de segurança.
60 mg/0,6 mL e 80 mg/0,8 mL. Embalagens com 2 seringas pré-enchidas com dispositivo de segurança.

USO ADULTO

Uso subcutâneo ou intravenoso.

Composições:

Cada seringa preenchida contém:

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida com ou sem embolia pulmonar.
- Profilaxia de embolia e trombose venosas e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral.
- Profilaxia de embolia e trombose venosas e recidivas em pacientes acamados, devido a doenças agudas, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas.
- Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise
- Tratamento da angina instável e do infarto agudo do miocárdio sem onda Q, quando administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto foi realizado para estabelecer a não-inferioridade de Versa® (enoxaparina sódica) *versus* a enoxaparina eleita como comparador (ambas na dose de 40 mg/dia por via subcutânea durante 7 (sete) a 10 (dez) dias) na profilaxia de embolia e trombose venosa em 187 (cento e oitenta e sete) pacientes submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte. O desfecho primário foi a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e de embolia pulmonar entre o 10º e o 14º dias pós-operatórios. A incidência de TVP e de embolia pulmonar não diferiu significativamente entre os grupos (1,1% no grupo referência vs 0,0% no grupo VERSA) e não houve diferenças estatisticamente significantes na atividade anti-Xa, em 20 (vinte) pacientes analisados (10 (dez) de cada grupo) i.

A eficácia e a segurança do tratamento da TVP com enoxaparina subcutânea (1,5 mg/kg) administrada uma vez ao dia foram comparadas à heparina não fracionada intravenosa (bolus de 5.000 UI e 1.250 UI/hora) em um estudo clínico randomizado, de grupos paralelos, em regime aberto, multicêntrico que incluiu 298 (duzentos e noventa e oito) pacientes com TVP sintomática por período \geq 5 dias. Desfechos clínicos foram avaliados durante um seguimento de 6 (seis) meses. Uma análise post hoc de desfechos combinados (TVP e embolia pulmonar) demonstrou um número significativamente menor de eventos no grupo que recebeu enoxaparina em relação ao grupo que recebeu heparina não fracionada (2,7% vs 8,8%; $p=0,026$). A incidência de eventos hemorrágicos e de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos de tratamento².

A efetividade e segurança da enoxaparina (30 mg subcutâneo a cada 12 (doze) horas) foram comparadas à da varfarina (dose ajustada conforme INR; 2,0-3,0) na prevenção da trombose venosa, após artroplastia de joelho, em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico que incluiu 670 (seiscentos e setenta) pacientes

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

submetidos à artroplastia de joelho. O desfecho primário foi incidência de TVP em pacientes, com venogramas bilaterais adequados. A diferença absoluta no risco foi de 14,8% em favor da enoxaparina ii.

A eficácia e a segurança da enoxaparina (40 mg/dia subcutâneo, n= 2.975) foram avaliadas na profilaxia de trombozes venosas, em pacientes com doenças agudas, em um estudo randomizado, paralelo, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo (n= 2.988). Os pacientes receberam o tratamento com enoxaparina ou placebo por 28 ± 4 (quatro) dias, após uso de enoxaparina, em regime aberto, por um período inicial de 10 ± 4 (quatro) dias. A incidência de trombose venosa foi menor com a enoxaparina em relação ao placebo (2,5% vs 4%; diferença absoluta no risco -1,53% em favor da enoxaparina). Os benefícios da enoxaparina foram observados em pacientes do sexo feminino, em pacientes ≥ 75 (setenta e cinco) anos e com imobilidade nível 1 (repouso no leito sem uso de toalete) iii.

Um estudo prospectivo, randomizado e cruzado avaliou a eficácia e a segurança da enoxaparina (1 mg/kg, 3 (três) a 4 (quatro) minutos antes da diálise, em bolus) e da heparina não fracionada (50 UI/ kg em bolus) em 36 (trinta e seis) pacientes renais crônicos em hemodiálise. Após 12 (doze) semanas de seguimento (36 (trinta e seis) diálises), os pacientes foram cruzados. O uso de enoxaparina resultou em menor frequência de formação de coágulos nos dialisadores e nas linhas que o uso de heparina ($p < 0,001$) e maior frequência de eventos hemorrágicos menores que desapareceram com a redução da dose da enoxaparina, sem aumentar a frequência de coágulos ^{iv}.

Em um estudo multicêntrico, 3.171 (três mil, cento e setenta e um) pacientes, na fase aguda de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem onda Q, foram randomizados para receber, em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia), 1 mg/kg de enoxaparina sódica em injeção subcutânea a cada 12 (doze) horas, ou heparina não-fracionada por administração intravenosa, ajustada com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Os pacientes foram tratados em ambiente hospitalar por um período mínimo de 2 (dois) e máximo de 8 (oito) dias, até estabilização clínica, procedimentos de revascularização ou alta hospitalar. Os pacientes foram acompanhados por até 30 (trinta) dias. A enoxaparina sódica, em comparação à heparina, diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, infarto agudo do miocárdio e óbito, com redução do risco relativo de 16,2% no 14º dia, mantido por um período maior do que 30 (trinta) dias. Além disto, um número menor de pacientes do grupo tratado com enoxaparina sódica foi submetido à angioplastia coronariana transluminal percutânea ou à revascularização cirúrgica (15,8% de redução do risco relativo no 30º dia) ^v.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de Versa® é a enoxaparina sódica. Trata-se de uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. A enoxaparina sódica é um sal de sódio. A distribuição do peso molecular é:

<2.000 dáltons	≤20%
2.000 a 8.000 dáltons	≥68%
>8.000 dáltons	≤18%

A enoxaparina sódica é obtida pela despolimerização alcalina do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Sua estrutura é caracterizada por um grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurônico no final não redutor da cadeia e um 2-N, 6-O-dissulfo-D-glicosamina no final redutor da cadeia polissacarídica.

Aproximadamente 20% (variando entre 15% e 25%) da estrutura da enoxaparina contém um derivado 1,6 anidro no final redutor da cadeia polissacarídica.

Em sistema purificado in vitro, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 U.I./mg).

Estudos em voluntários sadios mostraram parâmetros farmacodinâmicos comparáveis de concentrações de enoxaparina sódica com intervalo de 100-200 mg/mL.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente em relação ao tempo da atividade plasmática anti-Xa e também em relação à atividade anti-IIa, nos intervalos de dose recomendados, após administrações subcutâneas únicas e repetidas e após administração intravenosa única.

A determinação quantitativa das atividades farmacocinéticas anti-Xa e anti-IIa foi realizada por métodos amidolíticos validados com substratos específicos e com a enoxaparina padrão calibrada contra o padrão internacional, para heparinas de baixo peso molecular (NIBSC – National institute for biological standards and control).

Biodisponibilidade e Absorção

A biodisponibilidade absoluta da enoxaparina sódica, após administração subcutânea, é próxima de 100%, baseada na atividade anti-Xa.

Volumes de injeção e concentração de doses no intervalo de 100 - 200 mg/mL não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários sadios.

A média da atividade anti-Xa plasmática é observada 3 (três) a 5 (cinco) horas após administração subcutânea alcançando, aproximadamente, 0,2; 0,4; 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/mL após administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, respectivamente.

A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear nos intervalos de dose recomendados. A variabilidade intra e inter-pacientes é baixa. Após repetidas administrações subcutâneas de 40 mg, 1 vez ao dia, e de 1,5 mg/kg 1 vez ao dia, em voluntários sadios, o estado de equilíbrio é alcançado no 2º dia, com uma taxa de exposição média aproximadamente 15% maior do que após a administração de dose única. O nível de atividade da enoxaparina no estado de equilíbrio é bem previsível pela farmacocinética de dose única. Após administrações subcutâneas repetidas de 1 mg/kg, num regime de 2 (duas) vezes ao dia, o estado de equilíbrio é alcançado entre o 3º e o 4º dias, com uma exposição média aproximadamente 65% maior do que após administração de dose única, e as concentrações máxima e mínima médias de aproximadamente 1,2 e 0,52 U.I./mL, respectivamente. Baseada na farmacocinética da enoxaparina sódica, esta diferença no estado de equilíbrio é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

A atividade plasmática anti-IIa após a administração subcutânea é aproximadamente 10 (dez) vezes menor do que a atividade anti-Xa. A média da atividade máxima anti-IIa é observada aproximadamente 3 (três) - 4 (quatro) horas após administração subcutânea e alcança 0,13 U.I./mL e 0,19 U.I./mL após repetidas administrações de 1 mg/kg, 2 (duas) vezes ao dia e de 1,5 mg/kg, 1 (uma) vez ao dia, respectivamente.

Distribuição

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

Eliminação e Metabolismo

A enoxaparina sódica é um fármaco de baixa depuração, com média de clearance plasmático anti-Xa de 0,74 L/h após infusão intravenosa de 1,5 mg/kg em 6 (seis) horas.

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

A enoxaparina é metabolizada principalmente pelo fígado por dessulfatação e/ou despolimerização, formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida. O clearance renal dos metabólitos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total de metabólitos ativos e não-ativos é de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos: com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em voluntários idosos comparados a voluntários jovens, quando a função renal é normal.

Entretanto, como é conhecido que a função renal diminui com o aumento da idade, pacientes idosos podem apresentar eliminação reduzida da enoxaparina sódica (ver itens “Pacientes idosos” e “POSOLOGIA”).

Insuficiência renal: observou-se uma relação linear entre o clearance plasmático de anti-Xa e o clearance de creatinina no estado de equilíbrio, o que indica um decréscimo do clearance da enoxaparina sódica em pacientes, com função renal reduzida. A exposição anti-Xa representada pela área sob a curva (ASC), no estado de equilíbrio, é levemente aumentada na insuficiência renal com clearance de creatinina de 30 - 80 mL/min após repetidas doses subcutâneas de 40 mg, 1 vez ao dia. Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), a ASC no estado de equilíbrio é significativamente aumentada (em média 65%), após repetidas doses únicas diárias subcutâneas de 40 mg (ver os itens “PRECAUÇÕES e POSOLOGIA”).

Peso: após doses repetidas subcutâneas de 1,5 mg/kg, 1 (uma) vez ao dia, a média da ASC da atividade anti-Xa é levemente maior no estado de equilíbrio em voluntários sadios obesos (IMC 30 - 48 kg/m²), em comparação aos voluntários controle não-obesos, enquanto a área máxima não é aumentada. Há menor clearance ajustado ao peso em voluntários obesos tratados com doses subcutâneas.

Quando se administram doses não ajustadas ao peso, a atividade anti-Xa é 50% maior em mulheres de peso baixo (< 45 kg) e 27% maior em homens de peso baixo (< 57 kg), após uma dose subcutânea única de 40 mg, quando comparada aos voluntários controle com peso normal (ver item “Restrições a grupos de risco”).

Hemodiálise: em um único estudo, a taxa de eliminação apresentou-se semelhante; porém, a ASC foi 2 (duas) vezes maior que na população controle, após uma dose intravenosa única de 0,25 ou 0,50 mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados, inclusive outras heparinas de baixo peso molecular;
- Hemorragias ativas de grande porte e condições com alto risco de desenvolvimento de hemorragia incontrolável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente.

Este medicamento é contraindicado em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

Assim como outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento em qualquer local (“REAÇÕES ADVERSAS”). Se ocorrer sangramento, a origem da hemorragia deve ser investigada e tratamento apropriado deve ser instituído.

Monitorização da contagem plaquetária

O risco de trombocitopenia induzida por heparina (reação mediada por anticorpos) também existe com heparinas de baixo peso molecular e pode ocorrer entre o 5º e 21º dia após o início do tratamento, com enoxaparina sódica. Recomenda-se, portanto, a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com enoxaparina sódica. Na prática, em caso de confirmação de diminuição significativa da contagem plaquetária (30 a 50% do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser imediatamente interrompido e substituído por outra terapia.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

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

Anestesia espinal/peridural

Assim como com outros anticoagulantes, foram relatados casos de hematoma intraespinal com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinal/peridural, que podem resultar em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com a administração de doses ≤ 40 mg/dia de enoxaparina sódica. O risco destes eventos pode ser aumentado pela administração de doses maiores de enoxaparina sódica, uso de cateter epidural pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostasia, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinais repetidas.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia peridural ou espinal, deve-se considerar o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver item “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”). A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada para 10 (dez) - 12 (doze) horas após a administração de enoxaparina sódica, na profilaxia da TVP, enquanto que, em pacientes recebendo doses maiores de enoxaparina sódica (1 mg/kg 2 vezes ao dia ou 1,5 mg/kg 1 vez ao dia), a introdução ou remoção do cateter deverá ocorrer 24 (vinte e quatro) horas após a administração. A dose subsequente de enoxaparina sódica deve ser administrada no mínimo 2 (duas) horas após a remoção do cateter.

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

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular, durante o tratamento da angina instável e do infarto agudo do miocárdio sem onda Q, a bainha de acesso vascular deve permanecer no local durante um período de 6 (seis) a 8 (oito) horas após a administração subcutânea de enoxaparina sódica. A próxima dose de enoxaparina sódica programada não deve ser administrada antes de 6 (seis) a 8 (oito) 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.

A utilização de Versa® (enoxaparina sódica) não afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas, ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em ratas prenhes, a passagem de 35S-enoxaparina sódica por meio da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica por meio da placenta, durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez. Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta no ser humano, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez, somente se o médico considerar como estritamente necessário.

A enoxaparina não se mostrou mutagênica em testes *in vitro*, incluindo o teste Ames, o teste de mutação de células de linfoma de ratos, o teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos e os testes *in vivo* de aberração cromossômica na medula óssea de ratos.

Lactação

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 Versa® (enoxaparina sódica).

Fertilidade

A enoxaparina não tem nenhum efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas em doses subcutâneas de até 20 mg/kg/dia. Estudos de teratologia foram conduzidos em ratas e coelhas prenhes, em doses subcutâneas de enoxaparina de até 30 mg/kg/dia. Não houve, até agora, nenhuma evidência de efeitos teratogênicos ou fetotoxicidade devido à enoxaparina.

Efeito carcinogênico

Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico da enoxaparina.

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 terapêuticas. Portanto, aconselha-se monitorização clínica cuidadosa (ver itens “POSOLOGIA” e “FARMACOCINÉTICA”).

Pacientes idosos podem apresentar eliminação reduzida da enoxaparina sódica. (ver item “POSOLOGIA”).

Crianças: a segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas.

Restrições a grupos de risco

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

- alterações na hemostasia;
- história de úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal recente;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial grave não controlada por medicamentos;

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

- retinopatia diabética ou hipertensiva;
- doença hepática grave;
- endocardite bacteriana;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Próteses mecânicas valvulares cardíacas

O uso de Versa® (enoxaparina sódica) não foi adequadamente estudado para casos de profilaxia de embolias e trombozes em pacientes com próteses valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose em pacientes, com próteses mecânicas valvulares que receberam enoxaparina para trombopprofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos - incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos 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.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição à enoxaparina sódica, aumentando também o risco de hemorragias. Como a exposição à enoxaparina sódica aumenta significativamente em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. Embora não seja recomendado ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal com clearance de creatinina, entre 30-80 mL/min, é aconselhável realizar monitorização clínica cuidadosa (ver itens “POSOLOGIA” e “FARMACOCINÉTICA”);

Peso baixo

Um aumento na exposição à enoxaparina sódica, em doses profiláticas (não ajustadas ao peso), tem sido observado em mulheres de peso baixo (< 45 kg) e homens de baixo peso (< 57 kg), que pode resultar em maior risco de hemorragia. Portanto, é aconselhável realizar monitorização clínica cuidadosa nestes pacientes (ver item “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”);

Trombocitopenia induzida por heparina

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

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a utilização de Versa® (enoxaparina sódica) na trombopprofilaxia, em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Em um estudo clínico em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas, administrou-se enoxaparina (1 mg/kg 2 (duas) vezes ao dia) para redução do risco de tromboembolismo, 2 (duas) de 8 (oito) gestantes desenvolveram coágulos, resultando em bloqueio da válvula, resultando em óbitos materno e fetal. Houve relatos isolados de farmacovigilância de trombose em gestantes, com próteses mecânicas valvulares cardíacas, enquanto eram medicadas com enoxaparina para trombopprofilaxia. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maiores risco de tromboembolismo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o cetorolaco;
- dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticoides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa;

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

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

Interferência em exames de laboratório

Nas doses utilizadas na profilaxia de embolia e trombose venosa, a enoxaparina sódica não influencia significativamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação globais, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

Pode ocorrer aumento do TTPa e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de altas doses. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, sendo, portanto, inadequados e inseguros para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Versa® (enoxaparina sódica) deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Não congelar as seringas preenchidas.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, isenta de partículas estranhas. Incolor a 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**Posologia****1. Profilaxia da TVP e recidivas e na profilaxia da embolia pulmonar.**

A posologia de Versa® (enoxaparina sódica) é determinada pela predisposição individual de ocorrer trombose venosa em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados, com risco moderado, os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade > 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasias, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogênio-terapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com alto risco os indivíduos com história de embolia e trombose venosa prévia, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

Administração por via subcutânea (ver item “MODO DE USAR”)

Pacientes cirúrgicos:

- Em pacientes que apresentam risco moderado de embolia e trombose venosa (por exemplo: cirurgia abdominal), a profilaxia é obtida com a dose recomendada de Versa® (enoxaparina sódica) de 20 mg 1 vez ao dia por via subcutânea. Na cirurgia geral, a primeira injeção deve ser administrada 2 (duas) horas antes da intervenção cirúrgica.

- Em pacientes com alto risco de embolia e trombose venosa (por exemplo: cirurgia ortopédica), a profilaxia é obtida com injeção única diária subcutânea de Versa® (enoxaparina sódica) de 40 mg (0,4 mL correspondendo a 4.000 U.I. anti-Xa). A primeira injeção deve ser aplicada 12 (doze) horas antes da intervenção.

A duração do tratamento depende da persistência do risco tromboembólico, em geral, até a deambulação do paciente (em média, 7 (sete) a 10 (dez) dias após a intervenção). Tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser mantido enquanto houver risco de embolia e trombose venosa e até a deambulação do paciente.

A administração única diária de 40 mg de Versa® (enoxaparina sódica) por 3 (três) semanas adicionais, além da profilaxia inicial, (em geral, após a alta hospitalar), comprovou ser benéfica em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Para recomendações especiais sobre o intervalo entre as dosagens para anestesia espinhal/peridural e procedimentos de revascularização coronária percutânea: (ver item “ADVERTÊNCIAS”).

Pacientes clínicos

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

2. Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise

Administração por via intravenosa:

A dose recomendada é de 1 mg/kg de VERSA (enoxaparina sódica) injetada na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 (quatro) horas. No caso de aparecimento de anéis de fibrina ou de uma sessão mais longa que o normal, deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/kg de VERSA (enoxaparina sódica). 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.

3. Tratamento da TVP

A posologia recomendada de Versa® (enoxaparina sódica) recomendada para o tratamento da TVP é de 1,5 mg/kg, 1 (uma) vez ao dia ou 1 mg/kg, 2 (duas) vezes ao dia, administrada por via subcutânea. Para pacientes com quadro complicado de embolia e trombose, recomenda-se a dose de 1 mg/kg, 2 vezes ao dia.

A enoxaparina sódica é geralmente prescrita por um período médio de 10 (dez) dias. A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriado, e o tratamento com Versa® (enoxaparina sódica) deve ser mantido até o início do efeito terapêutico do anticoagulante oral, medido pelo tempo de protrombina ou pelo INR (2 a 3).

4. Tratamento de angina instável e infarto agudo do miocárdio sem onda Q

A posologia recomendada de Versa® (enoxaparina sódica) é de 1 mg/kg a cada 12 (doze) horas, por via subcutânea, administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, 1 (uma) vez ao dia). Nestes pacientes, o tratamento com Versa® (enoxaparina sódica) deve ser prescrito por no mínimo 2 (dois) dias, e mantido até estabilização clínica. A duração normal do tratamento é de 2 (dois) a 8 (oito) dias.

Populações Especiais

Idosos

Não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função renal esteja prejudicada (ver itens “Pacientes idosos”, “FARMACOCINÉTICA”).

Crianças

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

Insuficiência renal

(Ver itens “USO EM IDOSOS”, “CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO” e “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”)

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

Para uso terapêutico, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal grave
1 mg/kg, 2 vezes ao dia.....	1 mg/ kg, 1 vez ao dia
1,5 mg/kg, 1 vez ao dia.....	1 mg/kg, 1 vez ao dia

Para uso profilático, os seguintes ajustes posológicos são recomendados:

Dose padrão	Insuficiência renal grave
-------------	---------------------------

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

40 mg, 1 vez ao dia.....20 mg, 1 vez ao dia
 20 mg, 1 vez ao dia.....20 mg, 1 vez ao dia

Estes ajustes posológicos não se aplicam à indicação de hemodiálise.

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

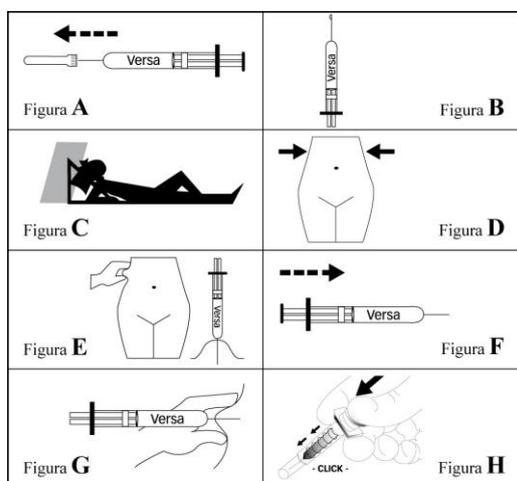
Insuficiência hepática: devido à ausência de estudos clínicos, recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Modo de usar:

Para administração do Versa (enoxaparina sódica) pela via subcutânea, deve-se seguir as instruções de uso mencionadas abaixo como técnica de injeção subcutânea, ignorando-se o item 2 da Posologia (Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise - Administração por via intravenosa).

Técnica de injeção subcutânea:

1. Antes de administrar Versa® (enoxaparina sódica), confira a embalagem com a prescrição do médico.
 2. Retire a capa protetora da agulha (figura A).
 3. A seringa já está pronta para uso. Observe que existe uma pequena bolha de gás dentro da seringa. Este gás é inerte e não se deve retirar esta bolha de gás da seringa (Figura B). 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.
 4. Versa® (enoxaparina sódica) deverá ser administrado, de preferência, com o paciente deitado (Figura C).
 5. O local ideal para a injeção subcutânea é no tecido subcutâneo do abdômen (cintura), alternando-se, a cada aplicação, o lado direito com o esquerdo (Figura D).
 6. Deve-se proceder a limpeza do local da aplicação com algodão ou gaze embebidos em antisséptico (álcool 70%, por exemplo). A injeção subcutânea consiste na introdução da agulha verticalmente em todo o seu comprimento, na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador (Figura E).
 7. Injete lentamente o conteúdo da seringa (Figura F).
 8. Mantenha esta prega cutânea até o final da injeção (Figura G).
 9. Para acionar o mecanismo de segurança, após completar a injeção, deve-se retirar a seringa do local da aplicação e continuar empurrando o êmbolo até que o mecanismo de segurança automático seja ativado. O escudo de segurança irá cobrir automaticamente a agulha. O mecanismo de segurança será ativado quando a seringa estiver completamente vazia, e o êmbolo estiver pressionado até o limite (Figura H).
- A seringa poderá ser descartada no local apropriado.
10. Ao final, faça discreta compressão local sem massagear.



Depois de abertas, as seringas de Versa® (enoxaparina sódica) devem ser utilizadas imediatamente. Se houver solução remanescente após o uso, descartá-la.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

Não há estudos dos efeitos de Versa® (enoxaparina sódica) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa ou subcutânea, conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como com todos os anticoagulantes, hemorragias são o principal evento adverso de Versa® (enoxaparina sódica), que podem ocorrer em qualquer local, principalmente na presença de fatores de risco associados como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos cirúrgicos ou uso de certas associações medicamentosas que afetam a hemostasia (ver itens “ADVERTÊNCIAS”, “Restrições a grupos de risco” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). A origem do sangramento deve ser investigada devendo-se instituir tratamento apropriado. Foram relatados sangramentos de grande porte incluindo sangramento retroperitoneal e intracraniano, sendo que alguns casos foram fatais. Houve relatos de hematomas intraespinhais com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/epidural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (ver item “ADVERTÊNCIAS”).

Os eventos adversos de Versa® (enoxaparina sódica) estão apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Comuns, > 1% e < 10%:

Sistema nervoso central: febre, confusão, dor

Dermatológico: eritema, escoriações

Gastrointestinal: náuseas, diarreia

Hematológico: hemorragias (maiores, inclui casos de intracraniana e intraocular), anemia e trombocitopenia. Já foram relatados casos de trombocitopenia leve, transitória e assintomática durante os primeiros dias de tratamento.

Hepática: aumento das enzimas hepáticas ALT e AST

Local: hematoma, dor, equimose e eritema no local da injeção

Renal: hematúria.

Incomuns, > 0,1% e < 1%:

Reações alérgicas, anafilaxia, vasculite limitada à pele (hipersensibilidade), eczema, hematoma epidural, hipercalemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, eritema pruriginoso, prurido, púrpura, hemorragia retroperitoneal, necrose da pele (geralmente precedida por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica), trombocitose, urticária, eritema vésico-bolhoso. Foram relatados raros casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose. Em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto ou isquemia de extremidades (ver itens “ADVERTÊNCIAS” e “Restrições a grupos de risco”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

10. SUPERDOSE

Sintomas e gravidade

A superdosagem acidental após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea de Versa® (enoxaparina sódica) pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de enoxaparina sódica após a administração oral, mesmo em altas doses, é pouco provável.

Tratamento

Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica foi

VERSÃO 03 DA RDC 47-esta versão altera a Versão 02

administrada nas primeiras 8 (oito) horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina sódica pode ser administrada se a enoxaparina sódica foi administrada em um período maior que 8 (oito) horas anteriores à administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 (doze) horas da injeção de enoxaparina sódica, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

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

Registro M.S.: 1.0043.1016

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

EUROFARMA LABORATÓRIOS S/A

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/05/2016.



Referências bibliográficas

ⁱ Gomes M, Ramacciotti E, Henriques AC, Araujo GR, Szultan LA, Miranda Jr F. Comparação de duas formulações de enoxaparina sódica na profilaxia da doença tromboembólica em pacientes submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte. (relatório do estudo enviado à ANVISA e apresentado no Congresso Brasileiro de Cirurgia Vasculare em setembro de 2009)

ⁱⁱ Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Espérance B, Demers C, Kassis J, Cruickshank M, Whitman L, Delorme F. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med.* 1996; 124(7): 619-26

ⁱⁱⁱ Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, Vicaut E, Turpie AG, Yusen RD; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153 (1):8-18

^{iv} Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(11):2698-703.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0499910/14-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL, 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL Embalagens com 2 e 6 seringas preenchidas
24/08/2015	Não aplicável	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Item. 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL, 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL Embalagens com 2 e 6 seringas preenchidas
Não aplicável	Não aplicável	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Item. 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL, 60 mg/0,6 mL, 80 mg/0,8 mL Embalagens com 2 e 6 seringas preenchidas