

Folheto de injeção de enoxaparina sódica

Por favor, leia as instruções com atenção e use-as sob a orientação de seu médico

AVISO: HEMATOMAS INTRA-ESPINAIS

Quando a anestesia neuroaxial (anestesia peridural / raquidiana) ou punção espinal é empregada, os pacientes anticoagulados ou programados para serem anticoagulados com heparinas de baixo peso molecular ou heparinoides para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma intraespinal que pode resultar em paralisia permanente ou de longo prazo. Contudo, os incidentes acima acontecem raramente. O risco desses eventos é aumentado pelo uso de cateter peridural permanente ou punção peridural repetida para administração de analgesia ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores de plaquetas ou outros anticoagulantes. Os pacientes devem ser monitorados com frequência quanto a sinais e sintomas de comprometimento neurológico. Se houver comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente. O médico deve considerar o benefício potencial versus risco antes da intervenção neuroaxial (anestesia ou punção) em pacientes anticoagulados ou a serem anticoagulados para trombopprofilaxia.

[NOME]

Common name: Enoxaparin sodium injection

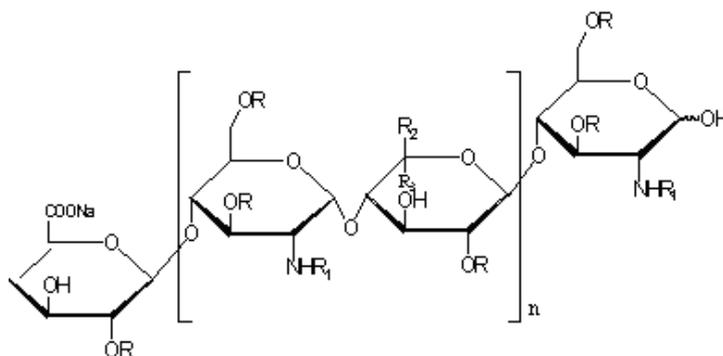
English name: Enoxaparin Sodium Injection

Chinese Name: Yinuogansuna Zhusheyeye

[COMPOSIÇÃO]

Nome químico: A enoxaparina sódica é um tipo de heparina de baixo peso molecular. Este produto contém Enoxaparina sódica obtida por despolimerização alcalina do derivado éster benzílico da heparina da mucosa intestinal suína.

Fórmula de estrutura:



$n = 1 \sim 21$; $R = H$ ou SO_3Na ; $R_1 = H$ ou SO_3Na ou $COCH_3$; $R_2 = H$ e $R_3 = CO_2Na$ ou $R_2 = CO_2Na$ e $R_3 = H$

Peso molecular: A massa molecular relativa média de massa varia entre 3500 e 5500 Da.

【APARÊNCIA】 Solução incolor a ligeiramente amarelada.

【INDICAÇÃO】

Injeção de 4000 AXaIU:

Profilaxia da doença tromboembólica venosa (prevenção da formação de coágulos sanguíneos nas veias) trombose particular relacionada com ortopedia ou cirurgia geral.

Injeção de 6000 AXaIU:

- Tratamento da trombose venosa profunda estabelecida, com ou sem embolia pulmonar. Os sintomas clínicos não são graves. Não aplicável a embolia pulmonar com probabilidade de exigir cirurgia ou terapia trombolítica.
- Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q durante o estágio agudo, em combinação com aspirina
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante a hemodiálise.
- Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST), incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronária percutânea (ICP).

【DOSAGEM】 (1) 0,4 mL: 4000AXaIU; (2) 0,6 mL: 6000AXaIU

【DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO】

1 mg (0,01 mL) A heparina de baixo peso molecular é equivalente a 100I.U. Atividade anti-Xa (100 AXaIU)

A enoxaparina deve ser injetada por via subcutânea profunda na profilaxia da doença tromboembólica venosa, no tratamento da trombose venosa profunda estabelecida e no tratamento da angina instável e do infarto do miocárdio sem uma onda Q; Injetado por via intravascular na prevenção da formação de trombos na circulação extracorpórea durante a hemodiálise; primeiramente injetado por via intravenosa e, em seguida, por via subcutânea no tratamento de IAMCSST agudo.

Não injete por via intramuscular.

Técnica de injeção subcutânea:

A seringa pré-cheia pode ser usada diretamente. Não expulse a bolha de ar da seringa antes da injeção. Os pacientes devem estar deitados e receber a injeção. A administração deve ser alternada entre a parede abdominal ântero-lateral esquerda e direita e a parede abdominal pósterio-lateral esquerda e direita. Toda a extensão da agulha deve ser introduzida em uma prega de pele mantida entre o polegar e o indicador; a dobra da pele deve ser mantida durante a injeção. **Técnica de injeção intravenosa apenas para tratamento**

de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:

Para injeção intravenosa, a injeção de enoxaparina sódica não deve ser misturada com outras injeções ou infusões. Evitando misturar com outros medicamentos, solução salina suficiente ou água com dextrose deve ser usada para enxaguar o canal venoso para limpar outros medicamentos. A injeção de enoxaparina sódica pode ser misturada com solução salina normal (0,9%) ou dextrose 5% em água.

- Injeção intravenosa inicial de 3000 AXaIU

Permaneça 3.000 AXaIU (0,3 mL) na seringa pré-cheia, expelindo o excedente e, a seguir, injete diretamente por via intravenosa.

- Dose intravenosa adicional

Para pacientes tratados com Intervenção Coronária Percutânea (ICP), um bolus IV adicional de 30AXaIU/kg deve ser administrado se a última administração SC foi dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão. Para garantir a precisão do pequeno volume a ser injetado, recomenda-se diluir o fármaco para 300 AXaIU/mL. Para obter uma solução 300 AXaIU, usando uma Enoxaparina 6000 AXaIU/mL

seringa pré-cheia de sódio, recomenda-se o uso de um saco de infusão de 50 mL (ou seja, usando solução salina normal (0,9%) ou dextrose a 5% em água) da seguinte forma: Retire 30 mL da bolsa de infusão com uma seringa e descarte o líquido. Injete o conteúdo completo da seringa pré-cheia de Enoxaparina de sódio 6000 AXaIU nos 20 mL restantes na bolsa. Misture suavemente o conteúdo do saco. Retire o volume necessário de solução diluída com uma seringa para administração na linha intravenosa. Após a diluição ser concluída, o volume a ser injetado pode ser calculado usando a seguinte fórmula [Volume da solução diluída (mL) = Peso do paciente (kg) x 0,1] ou usando a tabela abaixo. Recomenda-se preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a ser injetado através da linha intravenosa após a diluição ser concluída

Peso	Dosagem Requerida (30AXaIU/kg)	Volume para injetar quando diluído para uma concentração final de 300 UI/mL
kg	IU	mL
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

Sugestão:

A trombocitopenia pode ocorrer com a administração de injeção de Enoxaparina sódica. A trombocitopenia de qualquer grau deve ser monitorada de perto.

• Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa para Pacientes Cirúrgicos

Quando os pacientes apresentam risco de trombose moderada (por exemplo, cirurgia abdominal), a dose recomendada é 2.000 AXaIU (0,2 mL) ou 4.000 AXaIU (0,4 mL) uma vez ao dia administrada por injeção SC. Na cirurgia geral, a dose inicial deve ser administrada 2 horas antes da cirurgia. Quando os pacientes estão em risco de trombose mais grave (por exemplo, cirurgia ortopédica), a dose recomendada é uma

dose de 4000 AXaIU (0,4 mL) uma vez ao dia administrada por injeção SC, administrada inicialmente 12 horas antes da cirurgia.

Para espaço subaracnóideo, anestesia peridural e angioplastia coronária transluminal percutânea, atenção especial deve ser dada ao espaçamento da administração e ver advertências especiais.

A duração usual da administração é de 7 a 10 dias; alguns pacientes são adequados para uma duração mais longa. Para pacientes com tendência à trombose venosa, o tratamento a longo prazo é recomendado até que o risco seja removido e os pacientes sem necessidade de se deitarem; para pacientes de cirurgia ortopédica, recomenda-se administrar a injeção de Enoxaparina sódica 4000 AXaIU uma vez por dia durante 3 semanas.

- **Prevenção da doença tromboembólica venosa para pacientes médicos**

A dose recomendada é 4000 AxaIU (0,4 mL) administrada por injeção SC. A duração mais curta da administração é de 6 dias até que os pacientes não precisem mais ficar na cama, a duração mais longa é de 14 dias.

- **Tratamento de trombose venosa profunda estabelecida com ou sem embolia pulmonar. Os sintomas clínicos não são graves**

Qualquer trombose venosa profunda indeterminada deve ser diagnosticada o mais rápido possível por meio de exame adequado.

Uso e dosagem:

A injeção de enoxaparina sódica é 150 AXaIU/kg uma vez ao dia ou 100 AXaIU/kg duas vezes ao dia. Para pacientes com trombose complicada, a injeção de enoxaparina sódica é 100 AXaIU/kg duas vezes ao dia.

Para pacientes com peso superior a 100 kg ou inferior a 40 kg, não há avaliação da dosagem de uso. Para pacientes com peso superior a 100 kg, a eficiência da Enoxaparina de sódio pode ser ligeiramente diminuída. Para pacientes com peso inferior a 40 kg, o risco de sangramento pode ser aumentado. O monitoramento clínico especial deve ser realizado para todos esses pacientes.

Durante o tratamento da trombose venosa profunda:

O anticoagulante oral terapêutico deve ser alternado o mais rápido possível, exceto contraindicações. A injeção de enoxaparina sódica e um anticoagulante oral terapêutico só podem ser continuados por um período máximo de 10 dias, a menos que nenhum efeito seja alcançado (ver Parte 4.4 Precauções: monitoramento de plaquetas). Portanto, o anticoagulante oral deve ser usado o mais rápido possível.

- **Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporeal durante a hemodiálise**

A dose recomendada de injeção de Enoxaparina sódica é 100 AXaIU/kg. No início da hemodiálise, administrar Enoxaparina sódica na via vascular arterial. Injete uma vez a cada 4 horas durante a hemodiálise geralmente; No entanto, quando existe fibrina filamentososa nos dispositivos de diálise, doses adicionais de 50 a 100 AxaIU/kg devem ser administradas.

- **Tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q**

A dose recomendada de Enoxaparina sódica é 100 AXaIU/kg administrada SC a cada 12 horas em conjunto com terapia de aspirina oral (100 a 325 mg por administração oral, uma vez ao dia). A duração recomendada do tratamento é de 2 a 8 dias até a estabilização clínica.

- **Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), recebendo trombólise ou com intervenção coronária percutânea (ICP)**

100AxaIU/kg foi administrado por via subcutânea dentro de 15 minutos após a administração intravenosa inicial de 3000AxaIU, seguido por 100 AXaIU/kg administrado SC a cada 12 horas (máximo de 10.000 AXaIU para as duas primeiras doses de SC).

A injeção de enoxaparina sódica deve ser administrada 15 minutos antes (se houver especificidade de fibrina) e 30 minutos após o início da trombólise.

A duração do tratamento é de 8 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro

Combinação de drogas: Todos os pacientes devem receber Aspirina assim que forem identificados como tendo IAMCSST e mantidos com 75 a 325 mg por administração oral diariamente por pelo menos 30 dias, a menos que haja contraindicado.

Para pacientes tratados com angioplastia coronária:

Se a última administração SC de injeção de Enoxaparina de sódio foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, nenhuma dosagem adicional é necessária. Se a última injeção SC de enoxaparina sódica foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, um bolus IV de 30 AXaIU/kg deve ser administrado. Recomenda-se a concentração de 300AXaIU/mL para garantir a dosagem precisa (*consulte Técnica de injeção subcutânea (SC) para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST*).

Para o tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes geriátricos ≥ 75 anos de idade, não use um bolus IV inicial. Inicie a dosagem com 75 AXaIU/kg SC a cada 12 horas (máximo de 7500 AXaIU para as duas primeiras doses).

Pacientes com insuficiência renal: para fins de prevenção, não há necessidade de ajuste posológico; para uso do tratamento, deve-se ajustar a posologia e testar a atividade do Anti-Xa.

Pacientes com peso inferior a 40 kg e superior a 100 kg: ajustar a posologia de acordo com o acompanhamento clínico.

【REACÇÕES ADVERSAS】

Como qualquer produto ativo, este medicamento pode induzir efeitos adversos em maior ou menor grau.

-Hemorragia (sangramento):

Fatores de risco relacionados: idade, danos à função renal, baixo peso. Não seguir a recomendação do tratamento, principalmente não ajustar as doses de acordo com o peso. Isso pode ocorrer durante o tratamento com qualquer anticoagulante: Lesões de órgãos propensos a sangramento, alguns medicamentos que afetam a coagulação (【Precauções】), retroperitônio e hemorragia intracraniana, e alguns casos são mortais. Your physician should be informed immediately if above cases exist.

Foram relatados casos raros de hematomas intraespinhais durante a administração de Enoxaparina com anestesia subaracnóidea/epidural. Esses eventos adversos podem causar diferentes graus de danos aos nervos, incluindo paralisia permanente ou de longo prazo.

- Possível hematoma cutâneo nos locais de injeção. O tipo de risco pode aumentar se não seguir o método de injeção recomendado ou se os produtos de injeção razoáveis não forem usados. Petéquias e equimoses existem em parte dos locais de injeção, e casos raros de nódulos duros e inflamatórios nos locais de injeção são relatados; os casos acima podem ser aliviados e o tratamento não precisa ser interrompido, exceto que existe gangrena na canela nos locais de injeção (incluindo lesões irreversíveis na pele). Isso geralmente começa com uma púrpura (uma pequena hemorragia na pele) ou eritema (uma erupção inflamatória vermelha), exsudação e dor. O tratamento deve ser interrompido.

- Reações alérgicas locais ou sistêmicas: raramente existem, mas podem ocorrer reações

alérgicas cutâneas (herpes) ou sistêmicas.

- Trombocitopenia (diminuição anormal da contagem de plaquetas): trombocitopenia imune (ITP) com trombose (coágulo na veia) em casos raros, trombo com enfarte de órgão (necrose de anoxia) ou isquemia de membro (falta de fornecimento de sangue). Seu médico deve ser informado imediatamente.

- A contagem de plaquetas assintomática e reversível pode aumentar.

- Risco de osteoporose (desmineralização óssea levando à fragilidade óssea) se o tratamento for administrado durante vários meses.

- Aumento dos níveis sanguíneos de certas enzimas (transaminases).

- Foram relatados casos de hipercalemia.

- Casos de vasculite rara ocorrem em casos de pele altamente alérgica.

Não hesite em pedir conselho ao seu médico ou farmacêutico e em comunicar qualquer efeito adverso não mencionado neste folheto.

【CONTRAINDICAÇÕES】

Este medicamento NÃO DEVE SER UTILIZADO nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade (alergia) à Enoxaparina, heparina ou outras heparinas de baixo peso molecular.

- Hemorragia ou hemorragia relacionada a distúrbios de coagulação importantes (exceto coagulação intravascular disseminada não relacionada ao tratamento com heparina).

- História de trombocitopenia grave Tipo II (no passado, queda acentuada na contagem de plaquetas) com enoxaparina ou com outra heparina.

- Úlcera gastrointestinal ativa ou lesão orgânica com probabilidade de sangrar.

- Sangramento ativo clinicamente significativo.

- Hemorragia cerebral.

- Devido à falta de dados relacionados, Pacientes com insuficiência renal grave, exceto casos especiais que requerem diálise (medir o peso, calcular a taxa de depuração da creatinina em cerca de 30 mL/min de acordo com a fórmula de Cockcroft).

Os pacientes com insuficiência renal grave devem usar heparina não fracionada.

- A anestesia subaracnóidea e a anestesia peridural não podem ser aplicadas aos pacientes que aceitam o tratamento com heparina de baixo peso molecular.30

Este medicamento é geralmente desaconselhável nas seguintes situações:

- Acidente vascular cerebral hemorrágico, com ou sem distúrbio da consciência. Se o AVC for causado por embolia, não injete enoxaparina dentro de 72 horas após a ocorrência do evento.

A eficácia da Enoxaparina e de outra dose de tratamento com heparina de baixo peso molecular não é construída em nenhuma embolia de apoplexia cerebral, tamanho do infarto ou gravidade clínica.

- Função renal comprometida leve a moderada (taxa de depuração da creatinina é de 30-60 mL/min)

- Hipertensão arterial não controlada

- Endocardite infecciosa aguda (exceto algumas doenças cardíacas de embolização)

Além disso, o produto deve ter cuidado quando usado em combinação com outros medicamentos.

Em caso de dúvida deve consultar o seu médico ou farmacêutico.

【PRECAUÇÕES】

Precauções para uso de drogas

Use o produto com cuidado nas seguintes situações: distúrbio de hemostasia, pacientes com insuficiência hepática e renal, história de úlcera péptica ou dano orgânico passível de sangramento, apoplexia hemorrágica recente, hipertensão grave não controlada, retinopatia diabética; aceitar cirurgia nervosa ou oftálmica. Anestesia subaracnóidea e anestesia peridural recentemente. Poderá ocorrer hemorragia se o produto for em combinação com todos os medicamentos anticoagulantes (ver reações adversas). Se ocorrer, descubra as causas da hemorragia e adote a intervenção apropriada imediatamente.

- Geriátrico, em especial pacientes com ≥ 80 anos: não foi constatado que a dose de prevenção de heparina de baixo peso molecular leva ao aumento do evento hemorrágico, mas a dose terapêutica pode levar a complicações hemorrágicas. Recomende observar de perto.
- Pacientes com insuficiência renal:

Avaliar a função renal para os pacientes, especialmente para geriátricos com 75 anos ou mais antes do tratamento com heparina de baixo peso molecular pela taxa de depuração da creatinina (Clcr) garantida pela fórmula de Cockcroft e peso recente.

Pacientes do sexo masculino: $Clcr = (140 - idade) * peso / (0,814 * creatinina\ sérica)$, em

que, idade em 'ano', peso em 'kg', creatinina sérica em ' $\mu\text{mol/L}$ '.

Pacientes do sexo feminino: a fórmula acima é multiplicada por 0,85; se a creatinina sérica estiver em ' mg/mL ', a fórmula acima multiplica por 8,8.

Para pacientes com insuficiência renal, o aumento da dose de exposição de heparina de baixo peso molecular leva a um aumento do risco de hemorragia, portanto, a dose precisa ser ajustada para os pacientes (taxa de depuração da creatinina é de cerca de 30 mL/min). Dose recomendada: profilaxia: 2000 AxaIU uma vez ao dia; dosagem de tratamento: 100 AXaIU/kg uma vez ao dia. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada devem ser observados cuidadosamente durante o tratamento.

- Pacientes com insuficiência hepática: deve ser tomado um cuidado especial.
- Pacientes com baixo peso (mulheres: <45 kg; macho: <57 kg): a dose de exposição aumenta quando administrada com dose de profilaxia de heparina de baixo peso molecular e aumenta o risco de hemorragia. Os pacientes devem ser observados cuidadosamente.
- Teste de laboratório:

- Monitor de plaquetas:

Trombocitopenia introduzida por heparina (HIT)

Há risco de trombocitopenia grave, às vezes induzida por heparina (relatada principalmente para heparina não fracionada, rara para heparina de baixo peso molecular), que é principalmente imunogênica, chamada de HIT tipo II.

Devido ao risco de trombocitopenia, o monitoramento da contagem de plaquetas deve ser realizado independentemente da indicação de qual indicação ou uso. As contagens de plaquetas foram feitas antes da dosagem ou nas 24 horas após o tratamento inicial e monitoradas duas vezes por semana durante o período de tratamento.

A trombocitopenia induzida por heparina deve ser suspeitada quando a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³ e/ou o declínio plaquetário estiver entre 30% e 50% entre duas contagens consecutivas. A trombocitopenia induzida por heparina ocorre principalmente no tratamento com heparina por 5-21 dias (um período de pico após cerca de 10 dias de tratamento).

Se houver uma história de trombocitopenia induzida por heparina, ela pode ocorrer mais cedo, e há alguns relatos que ocorreram após 21 dias de tratamento. Portanto, antes de iniciar o tratamento, você precisa perguntar detalhadamente o histórico médico relevante do paciente. Além disso, quando a heparina é usada novamente, o risco de trombocitopenia recorrente pode persistir por vários anos ou até mais.

Em todos os casos, a trombocitopenia induzida pela heparina é uma emergência e requer aconselhamento especializado.

Uma diminuição significativa na contagem de plaquetas (30% -50% da linha de base) é um aviso, mesmo se a contagem de plaquetas atingiu um nível crítico antes. Se uma diminuição na contagem de plaquetas for observada, todos os casos devem ser examinados:

- 1) Confirme a contagem de plaquetas imediatamente.
- 2) Se for confirmado que o número de plaquetas diminuiu, e mesmo a diminuição das plaquetas aumentou, a terapia com heparina deve ser descontinuada na ausência de outras razões claras.

Para a realização do ensaio de agregação plaquetária e exame imunológico in vitro, as amostras foram coletadas em tubo de ensaio de citrato. No entanto, neste caso, as medidas imediatas não se baseiam na taxa de agregação plaquetária in vitro ou nos resultados do exame imunológico, porque apenas alguns laboratórios especiais podem realizar esses testes rotineiramente, e é mais desejável obter os resultados em alguns horas. No entanto, esses testes são necessários para auxiliar no diagnóstico de complicações, pois o risco de trombose pode ser alto se a terapia com heparina for mantida.

- 3) Prevenção e tratamento de complicações trombóticas relacionadas à trombocitopenia induzida por heparina.

Se a terapia anticoagulante contínua for necessária, a heparina deve ser substituída por outras classes de medicamentos anticoagulantes, como danaparóide sódico ou hirudina, mas a dose a ser tratada ou evitada deve ser individualizada.

- A heparina é substituída por medicamentos anticoagulantes orais

O monitoramento da eficácia dos anticoagulantes orais será fortalecido por exames clínicos e laboratoriais.

Uma vez que a terapia anticoagulante oral tem um intervalo segmentar antes do tratamento ideal, a terapia com heparina deve continuar a ser tratada em uma dose fixa, com o objetivo de manter o valor da Razão Normalizada Internacional (INR) dentro da faixa esperada de tratamento durante dois exames consecutivos.

- Monitoramento da atividade Anti-FXa

Uma vez que muitos estudos clínicos demonstraram que a eficácia da heparina de baixo peso molecular é ajustada de acordo com o peso corporal, não há monitoramento especial no laboratório e os testes laboratoriais para avaliar a eficácia da heparina de

baixo peso molecular não foram estabelecidos.¹ No entanto, os testes laboratoriais, como o monitoramento da atividade anti-Xa, podem ter um papel no controle do risco de sangramento em algumas sobredosagens clinicamente perigosas.

Essas condições ocorrem principalmente quando a heparina de baixo peso molecular é usada para o tratamento dos seguintes pacientes:

1) Pacientes com insuficiência renal leve a moderada (calculada pela fórmula de Cockcroft, a taxa de depuração da creatinina é de cerca de 30ml/min a 60ml/min). Como a heparina de baixo peso molecular é diferente da heparina não fracionada, principalmente por meio da depuração renal, qualquer doença renal pode levar a uma overdose relativa de drogas

([CONTRAINDICAÇÕES]);

2) Sobrepeso ou baixo peso (emagrecimento ou mesmo caquexia, obesidade);

3) Sangramento inexplicável.

Por outro lado, se o tratamento com heparina de baixo peso molecular seguir as recomendações de tratamento (especialmente para tratamento), o monitoramento laboratorial pode não ser recomendado para profilaxia ou hemodiálise.

Para determinar o efeito cumulativo da heparina que pode estar presente após a administração repetida, é recomendado que se uma amostra de sangue for coletada em uma concentração plasmática de pico (com base nos dados coletados), por exemplo, duas vezes ao dia por via subcutânea, aproximadamente 4 horas após a terceira injeção. Ao repetir a atividade do fator Xa para determinar os níveis de heparina, como a cada 2 a 3 dias, pode ser necessário considerar o ajuste da dose de heparina de baixo peso molecular com base nas condições individuais e medições anteriores.

Cada uma das heparinas de baixo peso molecular e cada um dos diferentes modos de administração diferiu em sua atividade anti-fator Xa.

Com base nos dados coletados, o valor médio (\pm desvio padrão) foi determinado como $1,20 \pm 0,17$ AXaIU/mL 4 horas após a 7ª injeção de enoxaparina 100AxaIU/kg duas vezes ao dia.

O valor médio do ensaio de atividade anti-Xa durante os ensaios clínicos foi determinado por ensaio de fluorescência (método de amidação).

- Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT)

Algumas heparinas de baixo peso molecular aumentam moderadamente o aPTT. Já que nenhuma correlação clínica foi estabelecida, não faz sentido usar este teste para monitorar o efeito terapêutico.

As seguintes condições requerem monitoramento de tratamento:

- 1) Insuficiência hepática
- 2) Uma história de úlceras gastrointestinais ou qualquer outro órgão que possa estar sangrando
- 3) Doença vascular retiniana coroidal
- 4) Após cirurgia cerebral ou espinhal
- 5) Punção lombar: considerar principalmente a possibilidade de sangramento da medula espinhal, portanto, demore o máximo possível
- 6) Em combinação com drogas que afetam a coagulação do sangue (consulte **【INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS】**)

Em todos os casos, deve-se observar um conselho médico estrito.

Avisos Especiais:

NÃO injetar intramuscularmente.

Mantenha fora do alcance de crianças.

Diferentes heparinas de baixo peso molecular não são alternativas devido aos diferentes processos de fabricação, peso molecular, atividade e dosagem de Anti-Fxa, etc.

O uso do produto correspondente deve ser notado especialmente. Os pacientes com trombocitopenia introduzida por heparina deve usar o produto com cuidado.

- Risco de hemorragia

O uso recomendado (dose terapêutica e tratamento) deve ser observado. Pode ocorrer hemorragia, especialmente em pacientes de alto risco (idosos, com insuficiência renal, etc.) se essas recomendações não forem observadas.

Os seguintes eventos de hemorragia foram relatados:

- Idosos, especialmente para pessoas com insuficiência renal relacionada à idade
- Pacientes com insuficiência renal
- peso: <40 kg
- O tempo de tratamento excede a média recomendada de 10 dias de tratamento
- O uso recomendado não é observado (especialmente não ajustar a dose de acordo com o peso durante o tratamento e período de tratamento)
- Em combinação com drogas que podem aumentar o risco de hemorragia (veja as **【INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS】**)

É necessária uma monitorização cuidadosa de doentes idosos e/ou doentes com insuficiência renal e doentes com um período de tratamento prolongado de mais de 10

dias.

Ao detectar o acúmulo de drogas, a atividade anti-Xa precisa ser determinada em alguns casos.

- Risco de trombocitopenia induzida por heparina (HIT):

Quando os pacientes com complicações tromboembólicas são tratados com heparina de baixo peso molecular (terapêutica ou profilática):

- Trombos induzidos por heparina - O trombo tratado é o risco trombocitopenia agravada (HIT):

-Flebite

- Embolia pulmonar

- Isquemia aguda das extremidades inferiores

- Ou infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico

Deve-se suspeitar de trombocitopenia induzida por heparina e a contagem de plaquetas deve ser verificada com urgência

- Anestesia subaracnóidea/epidural:

Tal como acontece com outros anticoagulantes, na anestesia subaracnóidea/peridural, é usada heparina de baixo peso molecular, com hematoma intraespinal causando paralisia permanente ou de longo prazo. Os eventos acima são muito raros quando a dose deste produto é inferior a 4000 AxaIU por dia. Quando o cateter peridural é retido após a cirurgia, o risco desses sintomas pode aumentar. O monitoramento neurológico é necessário. Trauma ou punção repetida também podem aumentar a ocorrência dos eventos acima. A dose diária de heparina de baixo peso molecular deve ser inferior a 4000 UI, 10-12 horas mais tarde ou uma dose superior (100 Axa UI/kg duas vezes ao dia ou 150 Axa UI/kg uma vez ao dia), e o cateter deve ser removido após 24 horas.

Deve ser administrado novamente 2 horas após a remoção do cateter. A vigilância e o monitoramento neurológico devem ser fortalecidos. Se o diagnóstico de emergência for um hematoma neurológico, o tratamento deve incluir a descompressão da medula espinal.

- Cirurgia de reparo de válvula cardíaca

Não existem dados suficientes sobre a segurança e eficácia da heparina de baixo peso molecular para prevenir a trombose em tais pacientes. Este produto não é recomendado para uso em tais pacientes.

- Angioplastia coronária

Em pacientes com angina instável, infarto do miocárdio sem onda Q e infarto agudo do

miocárdio com elevação do segmento ST, o intervalo de injeção de enoxaparina recomendado deve ser estritamente seguido durante a angioplastia coronária para minimizar o risco de sangramento. A hemostasia no local da punção vascular após a angioplastia coronária é muito importante. Se um ocluser for usado, a bainha pode ser removida imediatamente. No caso de hemostasia por compressão manual, a bainha deve ser retirada 6 horas após a última enoxaparina subcutânea ou intravenosa. Se o tratamento com enoxaparina for continuado, a próxima administração deve ser após 6 a 8 horas após a remoção da bainha. Necessidade de observar o local do sangramento e sinais de hematoma no local da punção

Este produto deve ser usado sob a orientação de um médico

Não pare o medicamento sem consultar o médico

[USO POR MÃES GESTANTES OU LACTANTES]

Gravidez

Com base em dados de animais, não se prevê que a enoxaparina resulte em anormalidades.

Uma vez que não há teratogenicidade nos animais, não são esperados efeitos semelhantes na população. No momento, um estudo comparativo entre duas linhagens germinativas descobriu que substâncias teratogênicas em humanos foram confirmadas por terem efeitos teratogênicos em animais.

No momento, não há dados de pesquisa clínica suficientes sobre a dose terapêutica de enoxaparina durante a gravidez para determinar sua possível teratogenicidade ou toxicidade fetal.

Atualmente não é recomendado o uso de uma dose terapêutica de enoxaparina durante a gravidez.

A anestesia subaracnoide ou peridural não deve ser realizada durante o tratamento com heparina de baixo peso molecular.

Em humanos, não há evidências de que este produto possa atravessar a barreira placentária e as mulheres na gravidez só podem usá-lo quando o médico achar que é realmente necessário.

Lactantes

Por não ser possível no recém-nascido realizar a absorção gastrointestinal deste produto, não há contraindicação ao uso de enoxaparina em lactantes. No entanto, as

mães que amamentam devem parar de amamentar ao receber este produto.

【USO PEDIÁTRICO】

Como não há dados de medicação obtidos sobre pediatria, não é recomendado o uso do produto para a população pediátrica.

【USO GERIÁTRICO】

Devido ao enfraquecimento da função renal em pacientes geriátricos, a meia-vida de eliminação deste produto é ligeiramente prolongada. Enquanto a função renal ainda estiver dentro da faixa normal (como atenuação leve), os pacientes geriátricos não precisam ajustar a dose ou o número de doses diárias durante o uso profilático.

Para pacientes geriátricos com 75 anos de idade ou mais, a função renal deve ser avaliada usando a fórmula de Cockcroft antes da aplicação inicial de baixo peso molecular heparina (ver **【PRECAUÇÕES】**).

Pacientes com insuficiência renal leve a moderada (ou seja, taxa de depuração da creatinina > 30 mL/min):

Em alguns casos, quando uma dose terapêutica de enoxaparina é usada, é necessário monitorar a atividade dos fatores anti-Xa na circulação para prevenir a sobredosagem (ver **【PRECAUÇÕES】**).

【INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS】

Para evitar possíveis interações entre medicamentos, o médico ou farmacêutico deve ser informado sobre o medicamento em uso.

Certos medicamentos ou categorias de tratamento podem aumentar a incidência de hipercalemia:

Sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão, inibidores da angiotensina II, anti-inflamatórios não esteroides, heparina (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada), ciclosporina e tacrolimo, trimetoprima.

Existe um risco potencial quando usado em combinação com os medicamentos acima.

A combinação dos seguintes medicamentos (que podem aumentar a tendência ao sangramento) não é recomendada: ácido acetilsalicílico (e seus derivados) para

analgésico antipirético e doses anti-inflamatórias, anti-inflamatórios não esteroides (sistêmicos), dextran 40 (uso parenteral).

Quando este produto é usado em conjunto com os seguintes medicamentos, deve-se prestar atenção a: anticoagulante oral, glicocorticoide (medicamento sistêmico)

Combinação de medicamentos que requerem cautela: anticoagulante, abciximab, para doses de aglutinação antiplaquetária de ácido acetilsalicílico (para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q), Bellapro, clopidogrel, eptifibatida, iloprost, ticlopidina, tirofiban.

【SOBREDOSAGEM】

Grande dosagem de injeção subcutânea de injeção de Enoxaparina de sódio pode levar a complicações hemorrágicas.

As complicações acima podem ser amplamente neutralizadas pela injeção IV lenta de protamina.

(1 mg de protamina pode neutralizar o efeito anticoagulante de 1 mg do produto) O médico deve ser informado sobre o uso do medicamento para prevenir sobredosagem e reações tóxicas.

【FARMACOLOGIA e TOXICOLOGIA】

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular com alta atividade Anti-FXa (100 I.U./mg) e baixa atividade Anti-FIIa ou antitrombina (cerca de 28 I.U./mg). O produto não prolonga o tempo de sangramento na dose necessária para diferentes indicações. Em doses preventivas, a Enoxaparina Sódica não causa nenhuma modificação óbvia do APTT. Não influencia a agregação plaquetária nem a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

【FARMACOCINÉTICA】

Os parâmetros da farmacocinética são obtidos a partir da pesquisa da atividade Anti-Fxa no plasma.

Biodisponibilidade: Após injeção subcutânea, a Enoxaparina Sódica é rápida e completamente absorvida, a biodisponibilidade da Enoxaparina Sódica é próxima a 95%. Distribuição: Após injeção subcutânea, a concentração plasmática máxima é obtida 3 horas após a administração. A atividade anti-FXa está localizada no vaso

sanguíneo.

Biotransformação: A enoxaparina sódica é metabolizada principalmente no fígado.

Eliminação: A meia-vida da atividade do anti-fator Xa ao usar 4000 AxaIU (0,4 mL) é de cerca de 4,4 horas. Ao usar 6000 AxaIU (0,6 mL) ou 8000 AxaIU (0,8 mL), o produto dura cerca de 4 horas. A meia-vida de eliminação é ligeiramente mais longa em pacientes geriátricos.

Excreção: A enoxaparina sódica é eliminada na urina.

【ARMAZENAMENTO】 proteger da luz, hermeticamente e armazenar abaixo de 25 °C.

【EMBALAGEM】 Seringas pré-preenchidas graduadas, 2 seringas/caixa

【PRAZO DE VALIDADE】 36 meses

【FABRICANTE】

Nome: Dongying Tiandong Pharmaceutical Co., Ltd.

Endereço Estrada Nan-er No. 1236, Distrito Dongying, Cidade de Dongying, Shandong
Província

Código Postal: 257067

Tel.: 0546-7791088

Fax: 0546-8180302

Web: <http://www.td-pharm.com>