ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 2000 UI anti-Xa (equivalente a 20 mg) em 0,2 ml de água para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.

Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7 - 10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.

Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção SC preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.

- Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
- Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos

A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção SC. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP

A enoxaparina sódica pode ser administrada por via SC numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise

A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo
Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/Kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção SC, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose SC de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.

- Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
- Para doentes tratados por ICP, se a última administração SC de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração SC for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus IV de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus IV inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
- Compromisso renal grave

A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus IV mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus IV inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

- Compromisso renal moderado ou ligeiro

Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 - 50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração

Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus IV único seguido de imediato de uma injeção SC.
Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC

A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Tenha atenção que em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Após a administração, o local da injeção não deve ser friccionado.

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus IV seguida de imediato por uma injeção SC.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso IV. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso IV escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus IV com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de solução deglucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável normal de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

Bólus adicional para ICP quando a última administração SC foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão
Para doentes tratados por ICP um bólus adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração SC foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. Retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso IV.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha IV após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	**Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5

60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK.
Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos.
Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

As HBPM são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.

A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).

Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente.
Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15 - 30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção SC/IV de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e

dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso

para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem embolismo pulmonar, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥1/10000 a <1/1000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas
Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]**	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**	*Frequente[b]:* **Hemorragia**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo

Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Desconhecida:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Frequente*: **Trombocitose**[β] **Trombocitopénia** *Muito raro:* **Trombocitopénia imuno-alérgica**

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos

A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Placebo SC uma vez ao dia n (%)**
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* valor de p versus placebo = 0,008 # valor de p versus placebo = 0,537		

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) SC uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) via SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade

Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica *valor de p versus placebo = 0,002			

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina

sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas vezes ao dia n (%)**	**Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa**
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP) *Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total: – enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5) – enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)			

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não

fracionada IV com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção SC ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
Num grande ensaio multicêntrico 20 479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus IV de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) SC seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções SC de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4 716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração SC de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração SC de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p<0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p<0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p=0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p <0,0001$) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior ($p<0,001$) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses:
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção SC, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção SC única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus IV de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração SC repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração SC repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações SC repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração SC é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção SC e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses SC repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração IV de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração SC repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens SC.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações Farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC e IV durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via SC não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via SC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC

Não misturar com outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI)
A enoxaparina sódica pode ser administrada com segurança com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,2 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente , com agulha fixa e proteção de agulha com

rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno azul. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo *UltraSafe Passive* que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 1, 2, 6, 10, 20 e 50 seringa(s) pré-cheia(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 e 90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10 e 20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção da agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele do seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

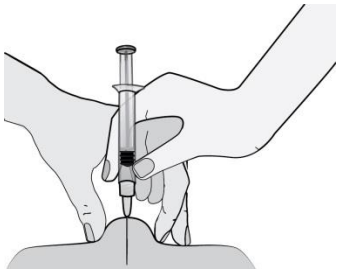
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar . Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele do seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

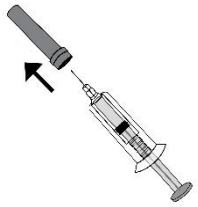
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

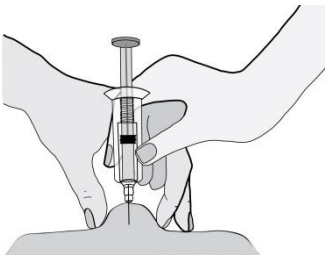


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

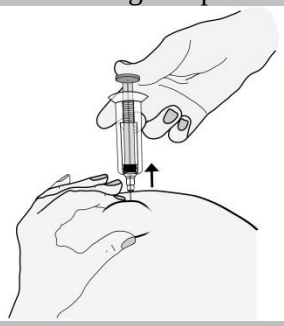
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



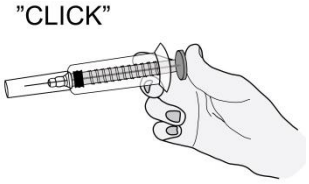
8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção de agulha UltraSafe Passive, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.

- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

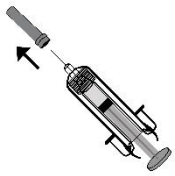
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e o lado direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

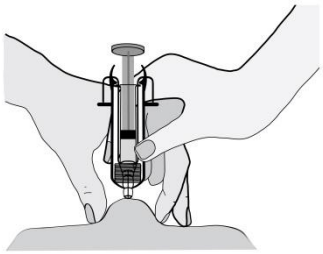


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

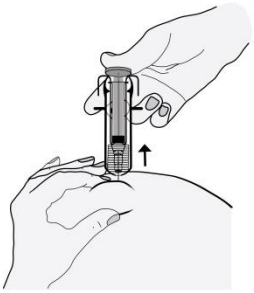
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com sistema de proteção de agulha de ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção da agulha de ativação manual, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

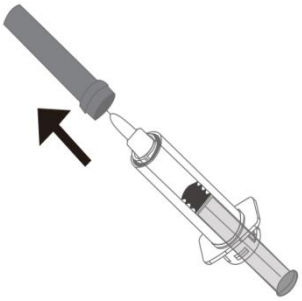
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou na cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

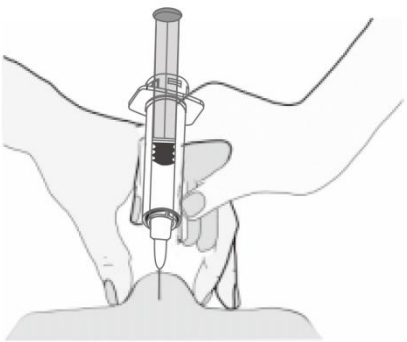


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

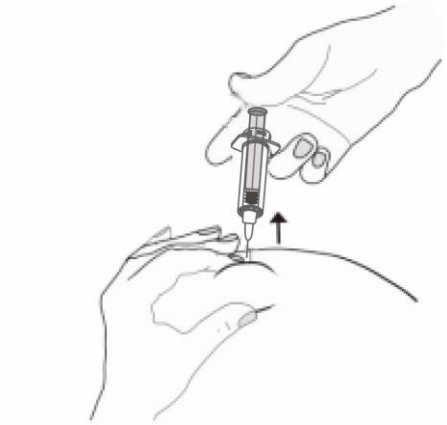
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



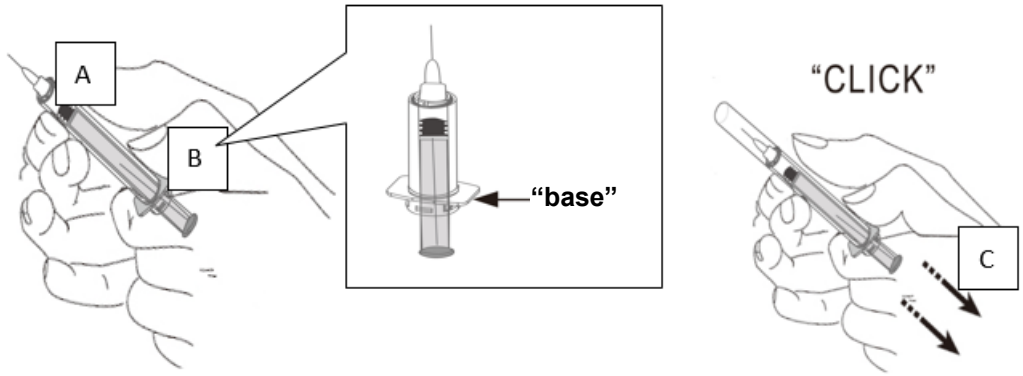
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injectar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdomen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas" da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 4000 UI anti-Xa (equivalente a 40 mg) em 0,4 ml de água para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado

O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção SC preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção SC. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via SC numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no

entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo
Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção SC, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose SC de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.

- Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
- Para doentes tratados por ICP, se a última administração SC de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração SC for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus IV de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus IV inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus IV mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus IV inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração

Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus IV único seguido de imediato de uma injeção SC.
Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

- *Técnica de administração SC*

A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Tenha atenção que em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção.Após a administração, o local da injeção não deve ser friccionado.

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)

Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus IV seguida de imediato por uma injeção SC.

O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso IV. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso IV escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus IV com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável normal de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

Bólus adicional para ICP quando a última administração SC foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração SC foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. Retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso IV.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha IV após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)

Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)

Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.
- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com regimes terapêuticos de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção SC/IV de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (< 45 kg) e homens de baixo peso (< 57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos
Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia
As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução
Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de TVPapós cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de

100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a <1/1000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.

- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]**	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**	*Frequente[b]:* **Hemorragia**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Desconhecida:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Frequente*: **Trombocitose**[β] **Trombocitopénia** *Muito raro:* **Trombocitopénia imuno-alérgica**

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Placebo SC uma vez ao dia n (%)**
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* valor de p versus placebo = 0,008 # valor de p versus placebo = 0,537		

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) SC uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi

significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) via SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade

Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica *valor de p versus placebo = 0,002			

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo,

11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP

Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas vezes ao dia n (%)**	**Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa**
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP) *Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total: – enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 – 3,5) – enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 – 1,7)			

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes

por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)

fatal							
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção SC ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus IV de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) SC seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções SC de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração SC de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração SC de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p<0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p<0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p=0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p <0,0001$) no grupo da

enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p<0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média 3 a 5 horas após injeção SC, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção SC única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus IV de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração SC repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração SC repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.

A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações SC repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração SC é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção SC e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses SC repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise

A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração IV de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração SC repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens SC.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações Farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC e IV durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via SC não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via SC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Inhixa não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos.Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
A enoxaparina sódica pode ser administrada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,4 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno amarelo. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo *UltraSafe Passive* que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 e 90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 2, 6, 10, 20 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seua abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

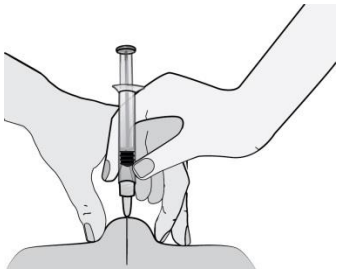
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

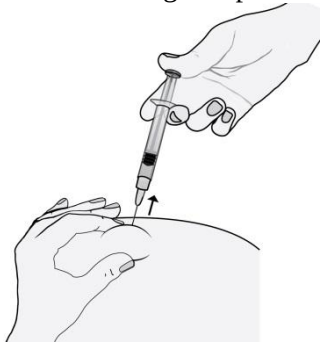
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

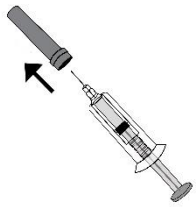
Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

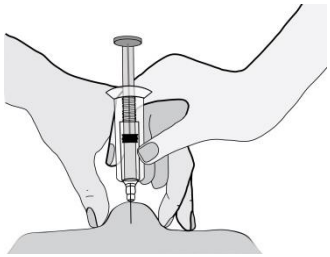


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

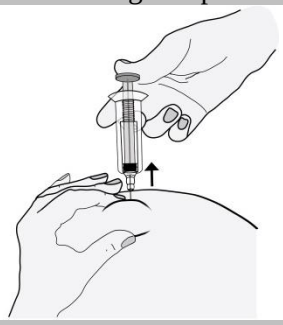
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



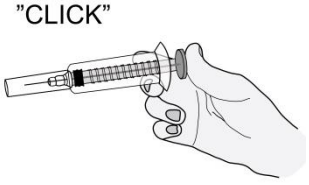
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetaro medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.



10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou

farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de UltraSafe Passive proteção da agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

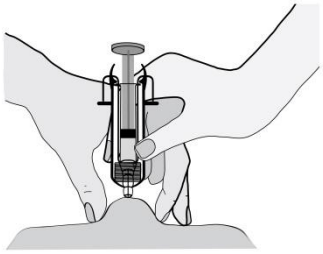
Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a

formar uma prega na pele.

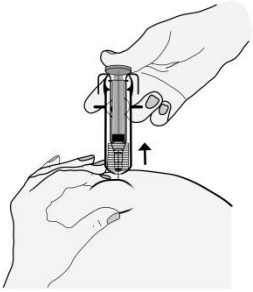
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha de ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha de ativação manual, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver

dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no seu interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

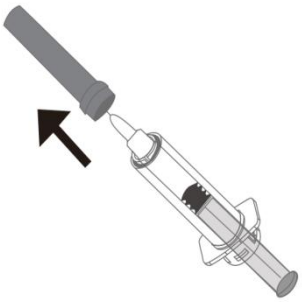
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

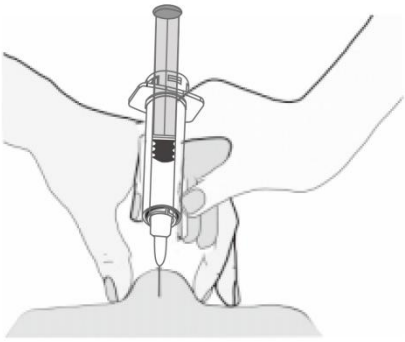


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

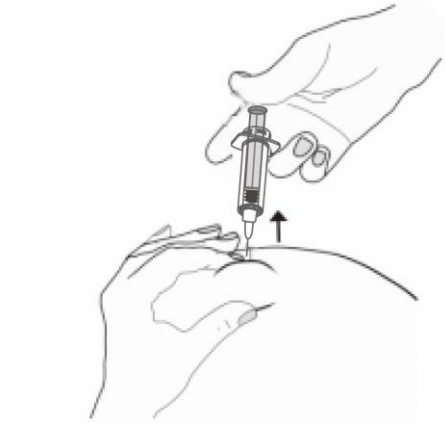
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



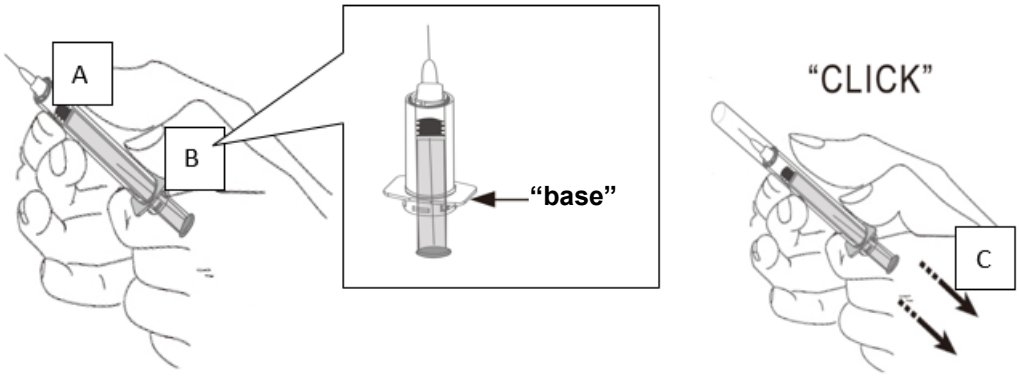
8) Pressione o êmbolo para baixo com o dedo. Isto enviará o medicamento para o tecido adiposo da sua barriga. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas" da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 6000 UI anti-Xa (equivalente a 60 mg) em 0,6 ml de água para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado

O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção SC preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção SC. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via SC numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no

entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo
Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg de peso), a cada 12 horas por injeção SC, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose SC de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC).
Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.

- Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
- Para doentes tratados por ICP, se a última administração SC de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração SC for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus IV de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus IV inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus IV mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus IV inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração
Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus IV único seguido de imediato de uma injeção SC.
Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose, para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada baseada no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Tenha atenção que em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Após a administração, o local da injeção não deve ser friccionado .

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção IV (bólus) (apenas para o STEMI agudo)
Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus IV seguida de imediato por uma injeção SC.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso IV. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso IV escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus IV com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução a 5% de glucose em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável normal de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução de 5% de glucose em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)

Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

Bólus adicional para ICP quando a última administração SC foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão
Para doentes tratados por ICP um bólus adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração SC foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução a 5% de glucose em água) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. Retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso IV.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha IV após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	**Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**	**Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml**

[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.

Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
A toma de enoxaparina sódica 2 000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*

Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>
As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>
A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

<u>História de TIH (> 100 dias)</u>

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia
Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais
Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar
Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou

permanente. Estes eventos são raros com regimes posológicos de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea
Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea
A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção SC/IV de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda
O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos

que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos
Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático
A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso
Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos
Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia
As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)

Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a <1/1000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático

- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

<u>Descrição de reações adversas selecionadas</u>
Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]**	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**	*Frequente[b]:* **Hemorragia**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Trombocitose[β]** *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Muito frequente:* **Trombocitose[β]** *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Desconhecida:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Frequente*: **Trombocitose[β]** **Trombocitopénia** *Muito raro:* **Trombocitopénia imuno-alérgica**

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. fármaco substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3,6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 – 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Placebo SC uma vez ao dia n (%)**
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* valor de p versus placebo = 0,008 # valor de p versus placebo = 0,537		

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) SC uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) via SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade
Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo

agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1102 doentes, e 1073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica *valor de p versus placebo = 0,002			

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas vezes ao dia n (%)**	**Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa**
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP) *Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total: – enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5) – enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)			

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao**	**Enoxaparina Mais do que uma**	

				vez ao dia	**dia**	**alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).

Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção SC ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus IV de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) SC seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções SC de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).

Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimentalem ocultação. Assim sendo, para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração SC de enoxaparina for dada a

menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração SC de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo (p<0,001).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada (p<0,001).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, p=0,27 para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa (p <0,0001) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p<0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.

A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média 3 a 5 horas após injeção SC, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção SC única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus IV de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração SC repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração SC repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações SC repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração SC é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção SC e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses SC repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração IV de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração SC repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens SC.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações Farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC e IV durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via SC não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via SC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não misturar com quaisquer outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
A enoxaparina sódica pode ser administrada com solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,6 ml de solução em:
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno laranja. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo *UltraSafe Passive* que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á

como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

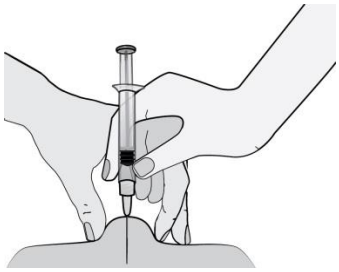
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção da agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

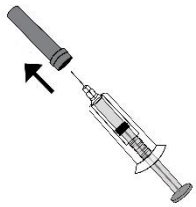
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

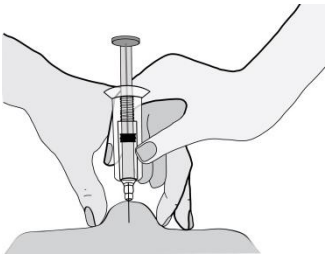


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

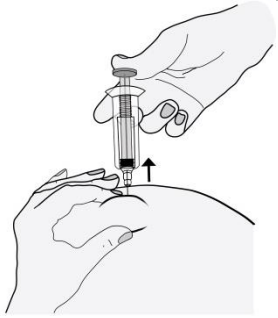
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetaro medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção da agulha UltraSafe Passive, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direitopara o lado esquerdodo seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

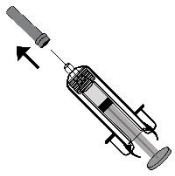
Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a

seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

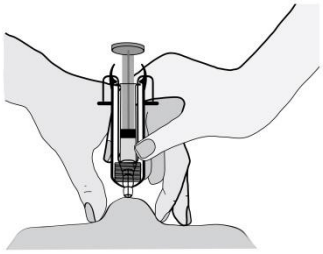


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

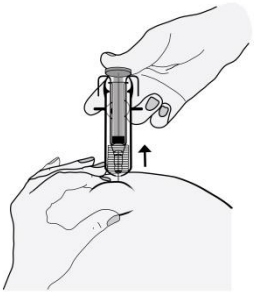
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com sistema de proteção de agulha com ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha com ativação manual, a fim de evitar
acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direitopara o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

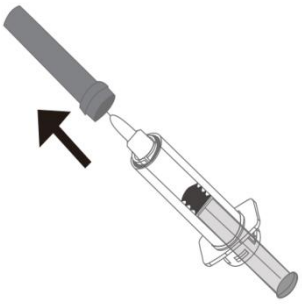
Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o lado da barriga (da esquerda para a direita e vice-versa), consoante a zona escolhida da última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e

pronta a usar.

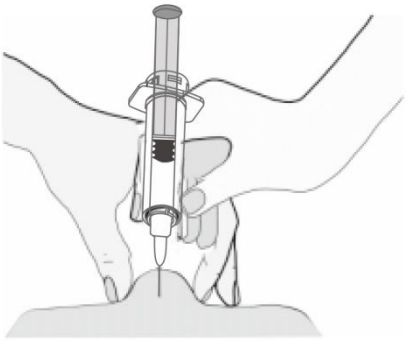


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

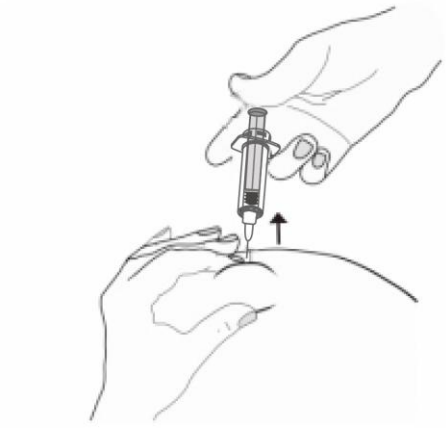
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

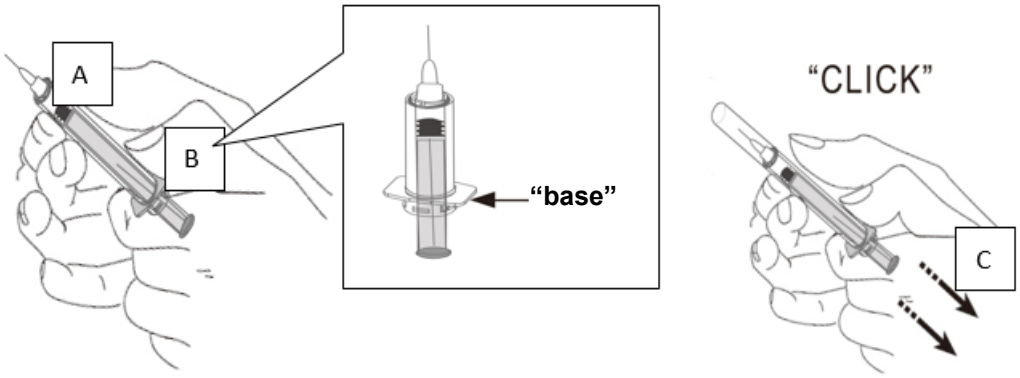
9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas"

da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118

EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 8000 UI anti-Xa (equivalente a 80 mg) em 0,8 ml de água para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.

Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.

Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção SC preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.

- Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
- Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos

A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção SC. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP

A enoxaparina sódica pode ser administrada por via SC numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise

A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo
Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção SC, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose SC de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.

- Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
- Para doentes tratados por ICP, se a última administração SC de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração SC for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus IV de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus IV inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus IV mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus IV inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração

Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
Para otratamento do STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus IV único seguido de imediato de uma injeção SC.
Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Tenha atenção que em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Após a administração, o local da injeção não deve ser friccionado .

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção IV (bólus) (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus IV seguida de imediato por uma injeção SC.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso IV. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso IV escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus IV com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável normal de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

Bólus adicional para ICP quando a última administração SC foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração SC foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. Retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso IV.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha IV após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	**Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**

45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK.
Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos.
Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar
Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.

A toma de enoxaparina sódica 2 000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*

Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).

Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.

Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.

Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.

Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

<u>História de TIH (> 100 dias)</u>

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção SC/IV de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e

dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso

para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução
Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a <1/1.000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)

- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas
Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]**	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**	*Frequente[b]:* **Hemorragia**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo

Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Muito frequente:* **Trombocitose**[β] *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Desconhecida:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Frequente*: **Trombocitose**[β] **Trombocitopénia** *Muito raro:* **Trombocitopénia imuno-alérgica**

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos

A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Placebo SC uma vez ao dia n (%)**
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* valor de p versus placebo = 0,008 # valor de p versus placebo = 0,537		

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) SC uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) via SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade
Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica *valor de p versus placebo = 0,002			

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a

cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas vezes ao dia n (%)**	**Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa**
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP) *Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total: – enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 – 3,5) – enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 – 1,7)			

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não

fracionada IV com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2%) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção SC ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus IV de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) SC seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções SC de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração SC de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração SC de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9,9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p<0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p<0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p=0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p <0,0001$) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior ($p<0,001$) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção SC, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção SC única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus IV de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração SC repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração SC repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações SC repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração SC é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção SC e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses SC repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração IV de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração SC repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens SC.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações Farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC e IV durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via SC não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via SC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não misturar com quaisquer outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
A enoxaparina sódica pode ser administrada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis (ver secção 4.2)

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,8 ml de solução em:
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno vermelho. As seringas

podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo *UltraSafe Passive* que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma sering pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direitopara o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

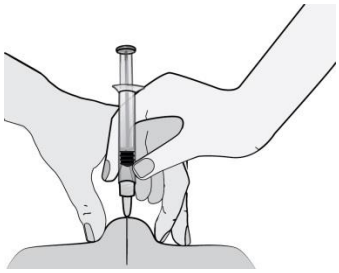
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

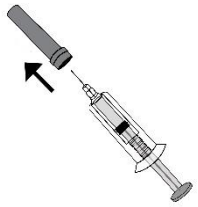
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

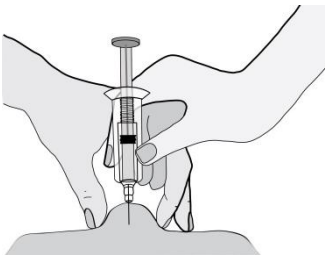


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

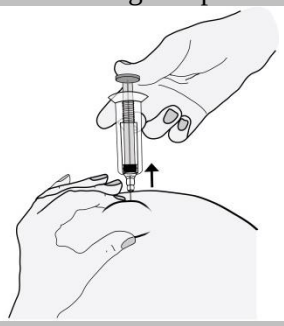
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



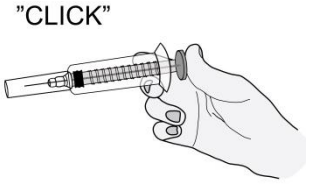
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com uma proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção de agulha UltraSafe Passive, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.

- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

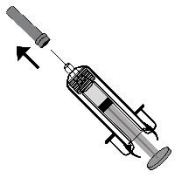
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

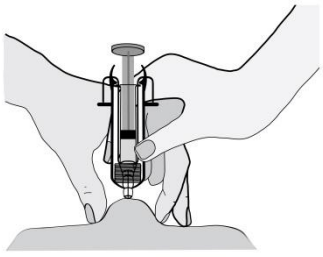


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

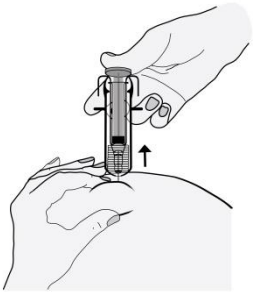
7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido

adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha com ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha com ativação manual, a fim de evitar
acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

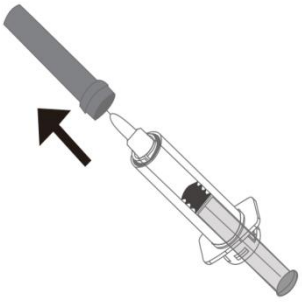
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

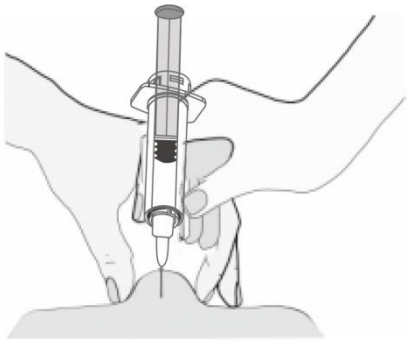


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

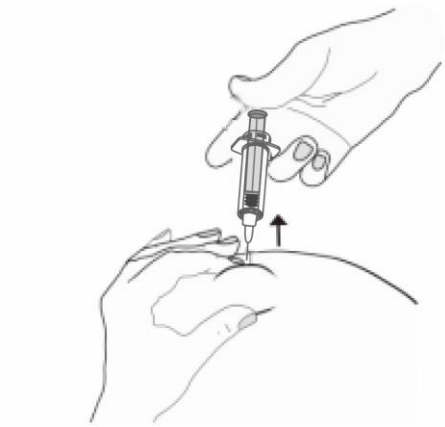
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



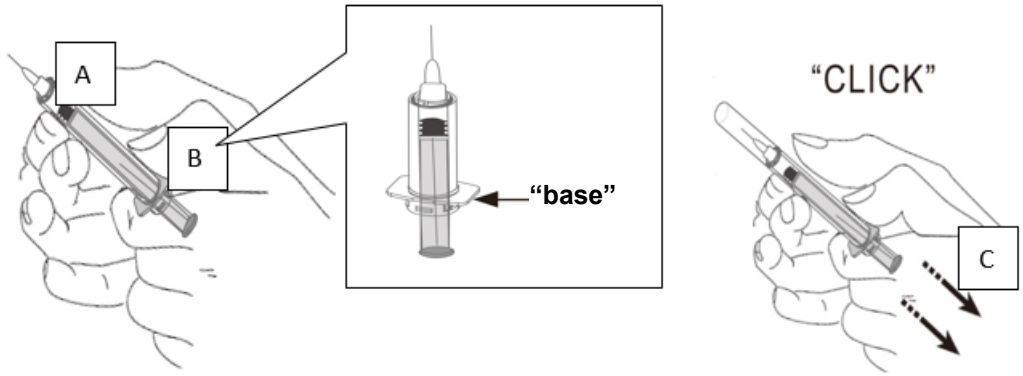
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas" da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029

EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 10000 UI (100 mg)/0,1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 10000 UI anti-Xa (equivalente a 100 mg) em 1 ml de água para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.

Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.

Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção SC preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.

- Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
- Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos

A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção SC. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP

A enoxaparina sódica pode ser administrada por via SC numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise

A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo
Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção SC, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.

O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose SC de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.

- Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
- Para doentes tratados por ICP, se a última administração SC de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração SC for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus IV de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

Idosos

Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo “compromisso renal” e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus IV inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo “compromisso renal” e a secção 4.4.

Compromisso hepático

Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus IV mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus IV inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal SC a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração
Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus IV único seguido de imediato de uma injeção SC.
Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada baseada no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Tenha atenção que em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Após a administração, o local da injeção não deve ser friccionado o local da injeção.

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção IV (bólus) (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus IV seguida de imediato por uma injeção SC.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso IV. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso IV escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus IV com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)

Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

Bólus adicional para ICP quando a última administração SC foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração SC foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. Retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso IV.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha IV após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	**Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)**		**Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml**
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**

45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK.
Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos.
Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar
Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.

A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*

Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).

Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.

Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.

Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.

Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção SC/IV de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e

dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

- *Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas*

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução
Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.

A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a <1/1000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias

Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.

Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]**	*Muito frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**	*Frequente[b]:* **Hemorragia**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Raro:* **Hemorragia retroperitoneal**	*Frequente:* **Hemorragia[α]** *Pouco frequente:* **Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal**

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.

[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* **Trombocitose[β]** *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Muito frequente:* **Trombocitose[β]** *Frequente:* **Trombocitopénia**	*Desconhecida:* **Trombocitopénia**	*Pouco frequente:* **Trombocitopénia**	*Frequente*: **Trombocitose[β]** **Trombocitopénia** *Muito raro:* **Trombocitopénia imuno-alérgica**

	a					

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6.

Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Placebo SC uma vez ao dia n (%)**
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* valor de p versus placebo = 0,008 # valor de p versus placebo = 0,537		

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) SC uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) via SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia

bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade

Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia n (%)**	**Placebo n (%)**
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica *valor de p versus placebo = 0,002			

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP

Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica

ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia n (%)	**Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas vezes ao dia n (%)**	**Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa**
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP) *Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total: – enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5) – enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)			

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]

Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %)

no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção SC ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus IV de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) SC seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada IV, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções SC de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração SC de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração SC de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p<0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p<0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p=0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medidado benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p <0,0001$) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior ($p<0,001$) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de

hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses:
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção SC, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção SC única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus IV de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) SC cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração SC repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração SC repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações SC repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração SC é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção SC e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão IV de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses SC repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração IV de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração SC repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens SC.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade SC e IV durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via SC não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via SC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não misturar com quaisquer outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
A enoxaparina sódica pode ser administrada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis (secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de solução em:
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno preto. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa graduada de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de

agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo *UltraSafe Passive* que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 e 90 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

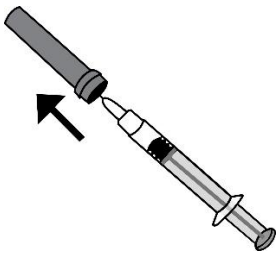
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

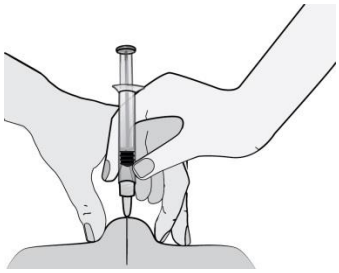


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á

como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga)e vice-versa. Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

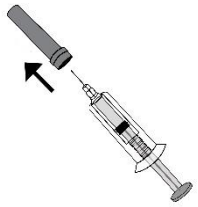
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o ladoesquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

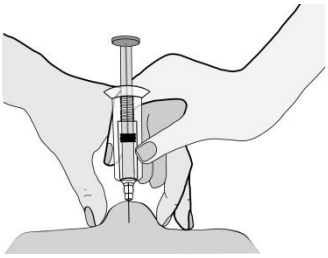


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

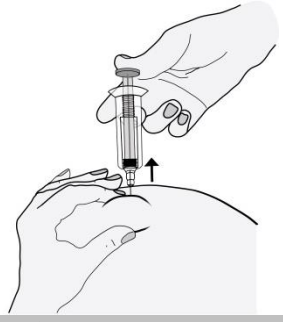
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



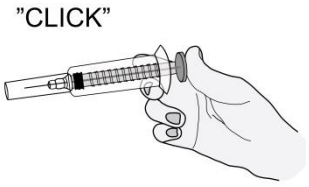
8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção de agulha UltraSafe Passive, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.

- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

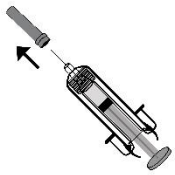
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

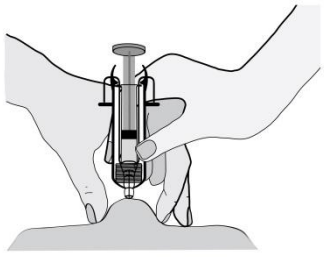


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

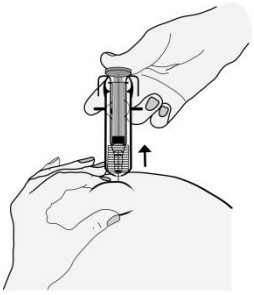
7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido

adiposo do seua abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com sistema de proteção de agulha com ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha com ativação manual, a fim de evitar
acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direitopara o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

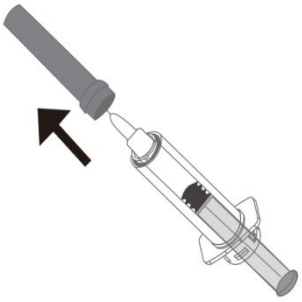
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

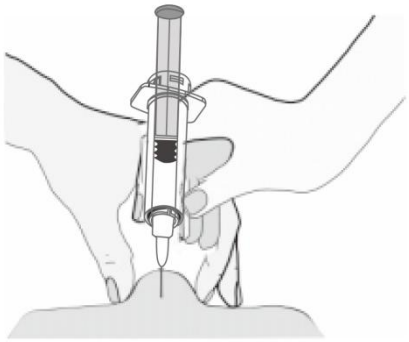


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

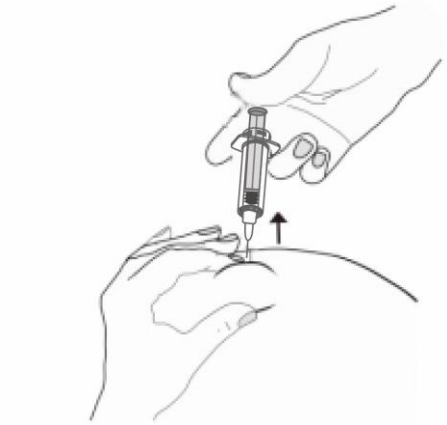
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



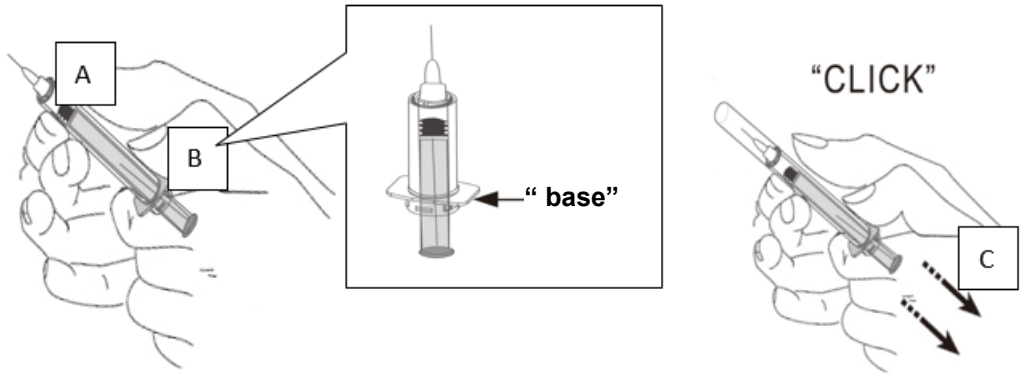
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen barriga. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas" da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020

EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 12000 UI anti-Xa (equivalente a 120 mg) em 0,8 ml de água para injetáveis.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea. A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção subcutânea. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo

- Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção subcutânea, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.
  O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

- Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose subcutânea de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração por via subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses subcutâneas. Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.
    - Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
    - Para doentes tratados por ICP, se a última administração subcutânea de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração subcutânea for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus intravenoso de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus intravenoso inicial. Inicie a posologia com uma administração por injeção subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses subcutâneas seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) subcutâneas para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático

Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)

Compromisso renal grave

A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus intravenoso mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus intravenoso inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração
Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção subcutânea para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus intravenoso único seguido de imediato de uma injeção subcutânea.
- Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração de injeção SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SCprofunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma aevitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. O local da injeção não deve ser friccionado após a administração.

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus intravenosa seguida de imediato por uma injeção subcutânea.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso intravenoso. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus intravenoso com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso intravenoso.

Bólus adicional para ICP quando a última administração subcutânea foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração subcutânea foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose 5% em água para preparações injetáveis) tal como descrito:
Deve retirar 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeitar o líquido. Deve injetar o conteúdo completo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. O conteúdo do saco deve ser agitado cuidadosamente. Em seguida, o volume pretendido da solução diluída deve ser retirado com uma seringa para administração no acesso intravenoso.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha intravenosa após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial

É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK.
Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos.
Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar
Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:
- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e

anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.

Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção intravenosa/subcutânea de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina < 15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (< 45 kg) e homens de baixo peso (<5 7 kg,) o que pode provocar

um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC > 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:
Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:

- Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
- Dextrano 40,
- Glucocorticoides sistémicos.

Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da plancenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia daTVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutânea de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) subcutânea uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios

clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar resumo de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (* indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a < 1/1000) e muito raros (< 1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.

- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α]	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal	*Frequente*[b]*:* Hemorragia	*Frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Desconhecida:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Frequente*: Trombocitose[β] Trombocitopénia *Muito raro:* Trombocitopénia imuno-alérgica

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos

A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) por via subcutânea, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 (40 mg) (n = 90) por via subcutânea uma vez por dia ou placebo (n = 89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Placebo por via subcutânea uma vez ao dia n (%)
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

* valor de p versus placebo = 0,008
# valor de p versus placebo = 0,537

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) por via subcutânea, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n = 131) por via subcutânea uma vez ao dia ou placebo (n = 131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a

profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p =< 0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n = 20) no grupo placebo e de 4,8% (n = 8) no grupo com enoxaparina sódica; p = 0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade
Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada por via subcutânea uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Placebo n (%)
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica
*valor de p versus placebo = 0,002

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.

A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP

Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia por via subcutânea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas por via subcutânea, ou (iii) bólus intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea duas vezes ao dia n (%)	Terapêutica Intravenosa com Heparina ajustada por TTPa
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 4,1)
TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP)

*Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total:

- enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5)
- enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um

tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)

hemorragia fatal							
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST
Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina sódica subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina intravenosa não fracionada com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção subcutânea ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) subcutânea seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina intravenosa não fracionada, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções subcutâneas de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p < 0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p < 0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p = 0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p < 0,0001$) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.

A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p < 0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção subcutânea, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção subcutânea única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) subcutâneas cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n = 16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração subcutânea repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração subcutânea repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações subcutâneas repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.

A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração subcutânea repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens subcutâneas.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração subcutânea única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (< 45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (< 57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro,* incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via subcutânea não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC

Não misturar com quaisquer outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
A enoxaparina sódica pode se administrada com segurança com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose a 5% em água para preparações injetáveis (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia

3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5% em água para preparações injetáveis

8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente de 0,8 ml, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno roxo. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:
- 2, 10 e 30 seringas pré-cheias
- 10 e 30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seuabdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

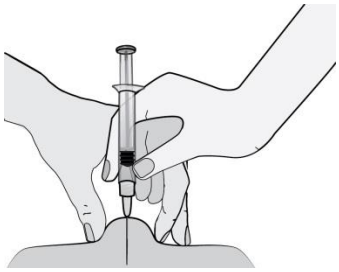
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção da agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

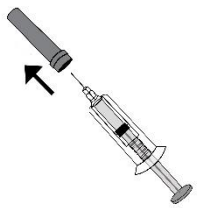
Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local da injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

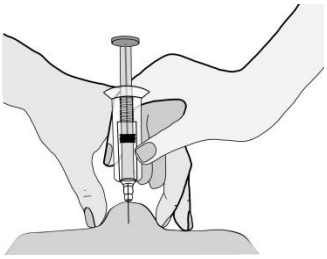


Não pressione o êmbolo antes de se injetar para eliminar possíveis bolhas de ar. Isto pode originar uma perda de medicamento. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

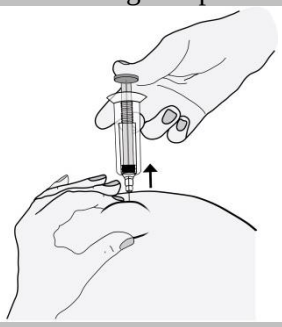
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o polegar. Isto irá injetaro medicamento para o tecido adiposo do seu abdomén. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção.

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 15000 UI anti-Xa (equivalente a 150 mg) em 1 ml de água para injetáveis.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injetável)
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea. A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção subcutânea. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo

- Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção subcutânea, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.
  O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

- Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso (IV) único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose subcutânea de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração por via subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses subcutâneas). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.
    - Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
    - Para doentes tratados por ICP, se a última administração de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração subcutânea for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus intravenoso de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver abaixo "compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus intravenoso inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) subcutâneas para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático

Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)

Compromisso renal grave

A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, por via subcutânea, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus intravenoso mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus intravenoso inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal, por via subcutânea, a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro

Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

Modo de administração

Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção subcutânea para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- Para oSTEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um único bólus intravenoso seguido de imediato de uma injeção subcutânea.
- Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, éadministrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de ampolas ou frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração de injeção SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com baseno peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Em certos casos não

é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. O local da injeção não deve ser friccionado após a administração.

Note que as seringas pré-cheias incluem um sistema automático de segurança: o sistema de segurança dispara no final da injeção (ver intruções na secção 6.6).

No caso de auto-administração, o doente deve ser aconselhado a seguir as instruções fornecidas no folheto informativo incluído na embalagem deste medicamento.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus intravenoso seguida de imediato por uma injeção subcutânea.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso intravenoso. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus intravenoso com uma quantidade suficiente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a % em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido.
A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso intravenoso.

Bólus adicional para ICP quando a última administração subcutânea foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração subcutânea foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis) tal como descrito:
Deve retirar 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeitar o líquido. Deve injetar o conteúdo completo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. O conteúdo do saco deve ser agitado cuidadosamente. Em seguida, deve retirar o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso intravenoso.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha intravenosa após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	UI	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

Em doses utilizadas para profilaxia
Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

Em doses utilizadas para tratamento
Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:
- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção intravenosa/subcutânea de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (< 45 kg) e homens de baixo peso (< 57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos
Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC > 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução:

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:
Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:

- Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
- Dextrano 40,
- Glucocorticoides sistémicos.

Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da plancenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutâneas de 12 em 12 horas ou

uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) subcutâneas uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1000) e muito raros (< 1/10.000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas).

Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas
Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α]	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal	*Frequente*[b]*:* Hemorragia	*Frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Desconhecida:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Frequente*: Trombocitose[β] Trombocitopénia *Muito raro:* Trombocitopénia imuno-alérgica

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/Iia, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 – 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) por via subcutânea, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n = 90) por via subcutânea uma vez por dia ou placebo (n = 89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Placebo por via subcutânea uma vez ao dia n (%)
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV	6 (6,6)	18 20,2)
Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

* valor de p versus placebo = 0,008
# valor de p versus placebo = 0,537

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) por via subcutânea, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n = 131) por via subcutânea uma vez ao dia ou placebo (n = 131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o

placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p =< 0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n = 20) no grupo placebo e de 4,8% (n = 8) no grupo com enoxaparina sódica; p = 0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade
Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia por via subcutânea foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) por via subcutânea, uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Placebo n (%)
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica
*valor de p versus placebo = 0,002

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo,

11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP

Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia por via subcutânea, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas por via subcutânea, ou (iii) bólus intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) por via subcutânea uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) por via subcutânea duas vezes ao dia n (%)	Terapêutica Intravenosa com Heparina ajustada por TTPa
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 4,1)
TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP)

*Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total:

- enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5)
- enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes

por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)

fatal							
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST
Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção subcutânea ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) subcutâneas seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções subcutâneas de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo ($p < 0,001$).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada ($p < 0,001$).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, $p = 0,27$ para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa ($p < 0,0001$) no grupo da

enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior ($p < 0,0001$) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4 000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção subcutânea, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção subcutânea única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) por via subcutânea cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml ($n = 16$) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração subcutânea repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração subcutânea repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.

A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações subcutâneas repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2. e 4.4.).

Hemodiálise

A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração subcutânea repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens subcutâneas.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração SC única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via subcutânea não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não misturar com outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)

A enoxaparina sódica pode ser administrada com segurança com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml de (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparções injetáveis(ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

Seringa pré-cheia
3 anos

Medicamento diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis
8 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente de 1 ml, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno azul escuro. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção.

Embalagens com:

- 2, 10 e 30 seringas pré-cheias
- 10 e 30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de

que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

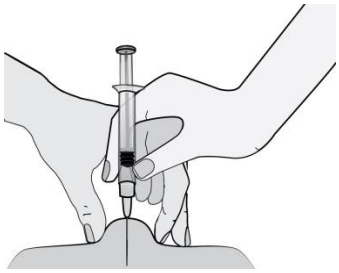
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

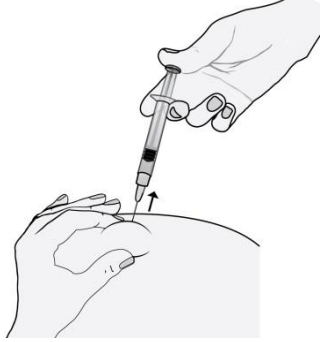
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção.

9) Retire a agulha puxando para fora.



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação para o fazer. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

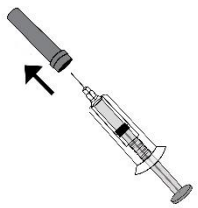
Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia. Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

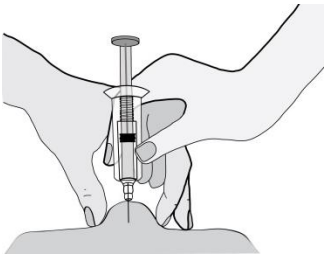


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

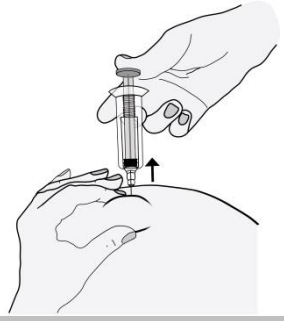
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



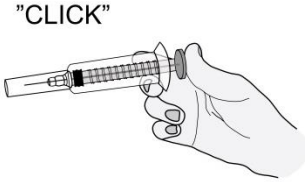
8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências

locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

▼
▼

1OME DO MEDICAMENTO
6.
Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável em recipiente multidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetável contém enoxaparina sódica 30000 UI anti-Xa (equivalente a 300 mg) em 3,0 ml de água para injetáveis.

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Álcool benzílico (45 mg em 3,0 ml)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea. A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção subcutânea. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (*veia ilíaca*).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver ""ubstituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais"”no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo

- Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção subcutânea, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.
  O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

- Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose subcutânea de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração subcutanea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses subcutâneas). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.
    - Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
    - Para doentes tratados por ICP, se a última administração subcutânea de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração subcutânea for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus intravenoso de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica não foram estabelecidas.
Não estão disponíveis dados.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver o parágrafo abaixo "Compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus intravenoso inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses subcutâneas seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) subcutânea para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave

A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, subcutaneamente uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus intravenoso mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus intravenoso inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

A ampola multidose Inhixa contém álcool benzílico e não deve ser usado em recém-nascidos e neonatos prematuros (ver secção 4.3)

Modo de administração

Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção subcutânea para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus intravenoso único seguido de imediato de uma injeção subcutânea.
- Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção subcutânea profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, r a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Não se deve friccionar o local da injeção após a administração.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)
Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus intravenoso seguida de imediato por uma injeção subcutânea.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso intravenoso. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus intravenoso com uma quantidade suficiente de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso intravenoso.

Bólus adicional para ICP quando a última administração subcutânea foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão
Para doentes tratados por ICP um bólus intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração subcutânea foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. A seguir, retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso intravenoso.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha intravenosa após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:
- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM), ao álcool benzílico ou qualquer outro dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

Devido ao conteúdo de álcool benzílico (ver secção 6.1), a formulação de frasco para preparações injetáveis multidose de enoxaparina sódica não deve ser administrada a recém-nascidos ou neonatos prematuros (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção subcutânea/intravenosa de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

- Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
- A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Álcool benzílico

O álcool benzílico pode provocar reações alérgicas.
A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos (Síndrome de gasping) (ver secção 4.3). A quantidade mínima de álcool benzílico na qual a toxicidade pode ocorrer não é conhecida. O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação.
Volumes elevados de medicamentos com álcool benzílico devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário em doentes com compromisso hepático ou renal, ou em mulheres grávidas, devido ao risco de acumulação de álcool benzílico e à sua toxicidade (acidose metabólica).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose no intervalo de dose recomendado, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado:

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução:

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:
Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:

- Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
- Dextrano 40,
- Glucocorticoides sistémicos.

Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:
Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, t emóstase peniae osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Uma vez que o álcool benzílico pode atravessar a placenta, recomenda-se a utilização de uma formulação que não contenha álcool benzílico.

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutanea de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secções 4.4 e "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10000 a <1/1000) e muito raros (<1/10000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias

- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas).
- Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de produtos médicos a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo

Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α]	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal	*Frequente*[b]*:* Hemorragia	*Frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Desconhecida:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Frequente*: Trombocitose[β] Trombocitopénia *Muito raro:* Trombocitopénia imuno-alérgica

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos ("síndrome de gasping") (ver secção 4.3).
O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos

A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4.500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 –2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) SC uma vez por dia subcutaneamente ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda

durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo subcutaneamente uma vez ao dia n (%)
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

* valor de p versus placebo = 0,008
# valor de p versus placebo = 0,537

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) subcutaneamente uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade
Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia subcutaneamente foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a

incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo n (%)
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica
*valor de p versus placebo = 0,0002

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia subcutaneamente, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas subcutaneamente, ou (iii) bólus intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente duas vezes ao dia n (%)	Terapêutica intravenosa com Heparina ajustada por TTPa
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP)

*Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total:
- enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 -3,5)
- enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).

Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção subcutânea ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) subcutânea seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções subcutâneas de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).

Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.

A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo (p<0,001).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada (p<0,001).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, p=0,27 para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa (p <0,0001) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p<0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses.
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção subcutânea, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção

subcutânea única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) subcutânea cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração subcutânea repetida de regimes de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração subcutânea repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações subcutâneas repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração subcutânea repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens subcutâneas.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração subcutânea única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via subcutânea não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não deve ser misturado com outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura
A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 28 dias a 25° C.
Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25º C. Outros tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.
A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 8 horas a 25º C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixode 25°C. Não congelar.
Para confirmar as condições de armazenamento após abrir e diluir o medicamento pela primeira vez, consulte a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor e transparente, com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico branca numa caixa de cartão.

Embalagens com 1 frasco para injetáveis contendo 3 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A enoxaparina sódica pode ser administrada de forma segura com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose de 5% (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/071

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável em recipiente multidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetável contém enoxaparina sódica 50000 UI anti-Xa (equivalente a 500 mg) em 5 ml de água para injetáveis.

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Álcool benzílico (75 mg em 5,0 ml)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado
O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea. A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção subcutânea. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo

- Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção subcutânea, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.
  O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.
- Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose subcutânea de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses subcutâneas). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.
    - Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
    - Para doentes tratados por ICP, se a última administração subcutânea de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração subcutânea for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus intravenoso de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver o parágrafo abaixo "Compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus intravenoso inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses subcutâneas seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) subcutânea para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)
Compromisso renal grave

A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus intravenoso mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus intravenoso inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

A ampola multidose Inhixa contém álcool benzílico e não deve ser usado em recém-nascidos e neonatos prematuros (ver secção 4.3)

Modo de administração
Inhixa não está indicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção subcutânea para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus intravenoso único seguido de imediato de uma injeção subcutânea.
- Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise.

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SC profunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Não se deve friccionar o local da injeção após a administração.

Injeção (bólus) IV (apenas para o STEMI agudo)

Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus intravenoso seguida de imediato por uma injeção subcutânea.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso intravenoso. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus intravenoso com uma quantidade suficiente de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso intravenoso.

Bólus adicional para ICP quando a última administração subcutânea foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração subcutânea foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perffusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. A seguir, retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso intravenoso.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [Volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha intravenosa após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial
É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar
Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM), ao álcool benzílico ou a qualquer outro dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

Devido ao conteúdo de álcool benzílico (ver secção 6.1), a fórmula de ampola multidose de enoxaparina sódica não deve ser administrada a recém-nascidos ou neonatos prematuros (ver secções 4.4 e 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

<u>Geral</u>

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,
- Administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção subcutânea/intravenosa de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

- Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
- A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Álcool benzílico

O álcool benzílico pode provocar reações alérgicas.
A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos ("síndrome de gasping") (ver secção 4.3). A quantidade mínima de álcool benzílico na qual a toxicidade pode ocorrer não é conhecida. O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação.
Volumes elevados de medicamentos com álcool benzílico devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário em doentes com compromisso hepático ou renal, ou em mulheres grávidas, devido ao risco de acumulação de álcool benzílico e à sua toxicidade (acidose metabólica).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose no interval de dose recomendado, ou seja é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)

Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.

- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Uma vez que o álcool benzílico pode atravessar a placenta, recomenda-se a utilização de uma formulação que não contenha álcool benzílico.

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutânea de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secções 4.4 e "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000) e muito raros (<1/10.000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias

- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de produtos médicos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo

Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α]	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal	*Frequente*[b]*:* Hemorragia	*Frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Desconhecida:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Frequente*: Trombocitose[β] Trombocitopénia *Muito raro:* Trombocitopénia imuno-alérgica

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L
População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos ("síndrome de gasping") (ver secção 4.3).
O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica
Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) subcutaneamente uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda

durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo subcutaneamente uma vez ao dia n (%)
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

* valor de p versus placebo = 0,008
# valor de p versus placebo = 0,537

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) subcutaneamente uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade

Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a

incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo n (%)
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica
*valor de p versus placebo = 0,0002

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem EP
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia subcutaneamente, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas subcutaneamente, ou (iii) bólus intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente duas vezes ao dia n (%)	Terapêutica intravenosa com Heparina ajustada por TTPa
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP)

*Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total:
- enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5)
- enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).

Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção subcutânea ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) subcutânea seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções subcutâneas de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).

Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.

A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo (p<0,001).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada (p<0,001).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, p=0,27 para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa (p <0,0001) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p<0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses:
A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção subcutânea, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção

subcutânea única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) por via subcutânea a cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração subcutânea repetida de regimes de 4 000 I (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração subcutânea repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações subcutâneas repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração subcutânea repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens subcutâneas.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração subcutânea única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via subcutânea não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC

Não deve ser mistudo com outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 28 dias a 25° C. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25º C. Outros tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 8 horas a 25º C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.
Para confirmar as condições de armazenamento após abrir e diluir o produto médico pela primeira vez, consulte a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor e transparente, com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico cinzenta numa caixa de cartão.

Embalagens com 5 frascos para injetável contendo 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Enoxaparina sódica pode ser administrada de forma segura com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injectáveis (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/072

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

▼

1NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml solução injetável em recipiente multidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetável contém enoxaparina sódica 100000 UI anti-Xa (equivalente a 1000 mg) em 10,0 ml de água para injetáveis.

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

A enoxaparina sódica é uma substância biológica obtida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino do porco.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Álcool benzílico (150 mg em 10,0 ml)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inhixa é indicado em adultos para:

- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado, em particular aqueles submetidos a cirurgia ortopédica ou cirurgia geral incluindo cirurgia oncológica.
- Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumatológicas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) excluindo EP que requeira terapêutica trombolítica ou cirurgia.
- Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da recorrência em doentes com cancro ativo.
- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.
- Síndrome coronária aguda:
  - Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI), em combinação com ácido acetilsalicílico oral.
  - Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), incluindo doentes sujeitos a tratamento médico ou com intervenção coronária percutânea (ICP) subsequente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes cirúrgicos de risco moderado e elevado

O risco tromboembólico individual dos doentes pode ser estimado usando um modelo de estratificação de risco validado.

- Nos doentes com risco moderado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 2000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea. A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) provou ser efetiva e segura em cirurgias de risco moderado.
  Em doentes de risco moderado, o tratamento com enoxaparina sódica deve ser mantido por um período mínimo de 7-10 dias independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). A profilaxia deve ser continuada até o doente não ter redução significativa da mobilidade.
- Nos doentes com risco elevado de tromboembolismo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea preferencialmente administrada 12 horas antes da cirurgia. Se houver necessidade de iniciar a profilaxia pré-operatória de enoxaparina sódica antes das 12 horas (por exemplo, doentes de risco elevado que aguardam por uma cirurgia ortopédica adiada), a última injeção deve ser administrada o mais tardar 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 12 horas após cirurgia.
    - Para doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 5 semanas.
    - Para doentes com elevado risco de tromboembolismo venoso (TEV) submetidos a cirurgia oncológica abdominal ou pélvica, é recomendada uma extensão da tromboprofilaxia até 4 semanas.

Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos
A dose recomendada de enoxaparina sódica é 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, por injeção subcutânea. O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito por um período mínimo de 6 a 14 dias, independentemente do estado de recuperação (por exemplo, mobilidade). O benefício não foi estabelecido para tratamentos superiores a 14 dias.

Tratamento da TVP e EP
A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea numa injeção diária de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou duas injeções diárias de 100 UI/kg (1 mg/kg).
O regime de tratamento deve ser selecionado pelo médico com base numa avaliação individual incluindo a avaliação do risco tromboembólico e risco de hemorragia. O regime de dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrado uma vez ao dia deve ser utilizado em doentes não complicados com baixo risco de TEV recorrente. O regime de dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrado duas vezes ao dia deve ser utilizado em todos os outros doentes, tais como os obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O tratamento com enoxaparina sódica é prescrito em média por um período de 10 dias. A terapêutica anticoagulante oral deverá ser iniciada quando apropriado (ver "Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais" no fim da secção 4.2).

No tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo, os médicos devem avaliar cuidadosamente os riscos individuais trombolembólico e de hemorragia do doente.
A dose recomendada é 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada duas vezes ao dia por injecções SC durante 5 a 10 dias, seguida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia por injecção SC até 6 meses. O benefício do tratamento anticoagulante contínuo deve ser reavaliado após 6 meses de tratamento.

Prevenção da formação de trombos durante a hemodiálise
A dose recomendada de enoxaparina sódica é de 100 UI/kg (1 mg/kg).
Para doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 50 UI/kg (0,5 mg/kg) com sistema de aporte vascular duplo, ou para 75 UI/kg (0,75 mg/kg) com sistema de aporte vascular simples.

Durante a hemodiálise, a enoxaparina sódica deve ser injetada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. O efeito desta dose é geralmente suficiente para uma sessão de 4 horas; no entanto, se forem encontrados resíduos de fibrina, p. ex. após uma sessão mais longa do que o normal, poderá administrar-se uma nova dose de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

Não estão disponíveis dados em doentes a fazer enoxaparina sódica como profilaxia ou tratamento durante as sessões de hemodiálise.

Síndrome coronária aguda: tratamento da angina instável e NSTEMI e tratamento do STEMI agudo

- Para o tratamento da angina instável e NSTEMI, a dose recomendada de enoxaparina sódica é 100 UI/kg (1 mg/kg), a cada 12 horas por injeção subcutânea, administrada em combinação com terapêutica antiplaquetária. O tratamento deve ser mantido no mínimo 2 dias e deve ser continuado até estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias.
  O ácido acetilsalicílico é recomendado em todos os doentes sem contraindicações numa dose inicial oral de 150-300 mg (em doentes que nunca tomaram ácido acetilsalicílico) e uma dose de manutenção de 75-325 mg/dia a longo prazo independentemente da estratégia de tratamento.

- Para o tratamento do STEMI agudo, a dose recomendada de enoxaparina sódica é um bólus intravenoso único de 3000 UI (30 mg) mais uma dose subcutânea de 100 UI/kg (1mg/kg) seguida de uma administração subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 10000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses subcutâneas). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalícilico oral (75 mg a 325 mg diariamente), a menos que contraindicada. A duração recomendada do tratamento é de 8 dias ou até à alta hospitalar, de acordo com a cronologia dos acontecimentos. A enoxaparina sódica, quando administrada em conjunto com um trombolítico (específico ou não para a fibrina), deve ser administrada entre 15 minutos antes e 30 minutos após o início da terapêutica fibrinolítica.
    - Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
    - Para doentes tratados por ICP, se a última administração subcutânea de enoxaparina sódica foi dada menos de 8 horas antes da insuflação do balão, não é necessária uma dose adicional. Se a última administração subcutânea for dada mais de 8 horas antes da insuflação do balão, deve-se administrar um bólus intravenoso de enoxaparina sódica 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia da enoxaparina sódica na população pediátrica ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos
Para todas as indicações terapêuticas exceto STEMI, não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de compromisso renal (ver o parágrafo abaixo "Compromisso renal" e secção 4.4).
Para o tratamento do STEMI agudo em doentes idosos com idade ≥ 75 anos, não administre um bólus intravenoso inicial. Inicie a posologia com uma administração subcutânea de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) a cada 12 horas (máximo de 7500 UI (75 mg) apenas para cada uma das duas primeiras doses subcutâneas seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) subcutânea para as restantes doses).
Para posologia em doentes idosos com compromisso renal, ver abaixo "compromisso renal" e a secção 4.4.

Compromisso hepático
Estão disponíveis poucos dados em doentes com compromisso hepático (ver secções 5.1 e 5.2) e recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.2)

Compromisso renal grave
A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração da creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Tabela de posologia para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina [15-30] ml/min):

Indicação	Posologia
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2000 UI (20 mg) subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC subcutaneamente, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3000 UI (30 mg) bólus intravenoso mais 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas
Tratamento do STEMI agudo (doentes com mais de 75 anos de idade)	Sem bólus intravenoso inicial, 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente seguido de 100 UI/ kg (1 mg/kg) peso corporal subcutaneamente a cada 24 horas

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise.

Compromisso renal moderado ou ligeiro
Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa.

A ampola multidose Inhixa contém álcool benzílico e não deve ser usado em recém-nascidos e neonatos prematuros (ver secção 4.3)

Modo de administração
Inhixa não está inidicado para administração intramuscular e não deve ser administrado por esta via.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção subcutânea para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- Para o STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com um bólus intravenoso único seguido de imediato de uma injeção subcutânea.
- Para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise, é administrada através do ramo arterial do circuito de hemodiálise..

O uso de uma seringa de tuberculina ou equivalente é recomendado aquando da utilização de frascos para injetáveis multidose para assegurar a remoção do volume apropriado do medicamento.

Técnica de administração SC
A injeção deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal. A enoxaparina sódica é administrada por injeção SCprofunda.

Quando se utilizam as seringas pré-cheias, a bolha de ar da seringa não deve ser expelida antes da injeção, de forma a evitar a perda de medicamento. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada com base no peso corporal do doente, deve-se usar uma seringa pré-cheia graduada para dosear o volume desejado, descartando o excesso antes da injeção. Em certos casos não é possível obter uma dose exata dada a graduação da seringa, e em certos casos o volume deve ser arredondado para o valor mais alto da graduação mais próxima.

A administração deve ser na face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo.

A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injeção. Não se deve friccionar o local da injeção após a administração.

Injeção (bólus) IV (apenaspara o STEMI agudo)

Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma injeção única por bólus intravenoso seguida de imediato por uma injeção subcutânea.
O frasco para injetáveis multidose ou a seringa pré-cheia podem ser utilizados para a injeção intravenosa.
A enoxaparina sódia deve ser administrada através de um acesso intravenoso. Não deve ser misturada ou coadministrada com outros medicamentos. Para evitar a possível mistura da enoxaparina sódica com outros medicamentos, o acesso intravenoso escolhido deve ser limpo antes e após a administração por bólus intravenoso com uma quantidade suficiente de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis, de forma a limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis.

Bólus inicial de 3000 UI (30 mg)
Para o bólus inicial de 3000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, o volume em excesso para ficar com apenas 3000 UI (30 mg) na seringa tem de ser expelido. A dose de 3000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso intravenoso.

Bólus adicional para ICP quando a última administração subcutânea foi administrada mais de 8 horas antes da insuflação do balão.
Para doentes tratados por ICP um bólus intravenoso adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) deve ser administrado se a última administração subcutânea foi dada 8 horas antes da insuflação do balão.

De forma a assegurar a exatidão do pequeno volume a ser injetado, é recomendado a diluição do medicamento para 300 UI/ml (3 mg/ml).
Para obter uma solução de 300 UI/ml (3 mg/ml), usando uma seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de perfusão de 50 ml (por exemplo, usando solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose a 5% em água para preparações injetáveis) tal como descrito:
Retire 30 ml do saco de perfusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica nos 20 ml que restam no saco. Agite cuidadosamente o conteúdo do saco. A seguir, retire o volume pretendido da solução diluída com uma seringa para administração no acesso intravenoso.

Após a diluição estar completa, o volume a injetar pode ser calculado usando a seguinte fórmula [volume da solução diluída (ml) = peso do doente (kg) x 0,1] ou usando a tabela em baixo. É recomendado preparar a diluição imediatamente antes do uso.

Volume a injetar através da linha intravenosa após a diluição estar completa a uma concentração de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso	Dose pretendida 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume a injetar quando diluído a uma concentração final de 300 UI (3 mg)/ml
[kg]	**UI**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeção no ramo arterial

É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais

Substituição entre enoxaparina sódica e antagonistas da vitamina K (AVK)
Devem ser intensificados a monitorização clínica e os testes laboratoriais [tempo de protrombina expresso como Racio Internacional Normalizado (INR)] para monitorizar os efeitos dos AVK. Como existe um intervalo antes de ser atingido o efeito máximo dos AVK, a terapêutica com enoxaparina sódica deve ser continuada em doses constantes durante o tempo que for necessário de maneira a manter o INR no intervalo terapêutico desejado para a indicação em dois testes sucessivos. Para os doentes que atualmente fazem AVK, o AVK deve ser descontinuado e a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada quando o INR descer abaixo do intervalo terapêutico.

Substituição entre enoxaparina sódica e anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD)
Para doentes que atualmente fazem enoxaparina sódica, interromper a enoxaparina sódica e iniciar o ACOaD entre 0 a 2 horas antes da próxima administração agendada de enoxaparina sódica, como descrito no folheto informativo do ACOaD.
Para doentes que atualmente fazem ACOaD, a primeira dose de enoxaparina sódica deve ser administrada no momento da próxima toma do ACOaD.

Administração de anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Se o médico decidir administrar anticoagulantes no contexto de uma anestesia/analgesia raquidiana ou epidural ou punção lombar, é recomendada a monitorização neurológica cuidadosa devido ao risco de hematomas neuroaxiais (ver secção 4.4).

- *Em doses utilizadas para profilaxia*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 12 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses profiláticas e a colocação da agulha ou cateter.
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de pelo menos 12 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 24 horas.
  A toma de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) nas 2 horas anteriores à cirurgia não é compatível com a anestesia neuroaxial.

- *Em doses utilizadas para tratamento*
  Deve ser mantido um intervalo sem punção de pelo menos 24 horas entre a última injeção de enoxaparina sódica em doses de tratamento e a colocação da agulha ou cateter (ver também secção 4.3).
  Em técnicas contínuas, um intervalo semelhante de 24 horas deve ser estabelecido antes da remoção do cateter.
  Para doentes com depuração de creatinina de [15-30] ml/min, considerar duplicar o tempo da punção, colocação ou remoção do cateter para pelo menos 48 horas.
  Doentes a fazer doses bidiárias [por exemplo 75 UI/kg (0,75 mg/kg) duas vezes ao dia ou 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] devem omitir a segunda dose de enoxaparina sódica para permitir um atraso suficiente antes da colocação ou remoção do cateter.

Os níveis anti-Xa continuam detetáveis nestes pontos de tempo, e estes atrasos não são uma garantia de que o hematoma neuroaxial será evitado.
Da mesma forma, considerar não utilizar a enoxaparina sódica até pelo menos 4 horas após a punção lombar/epidural ou após o cateter ter sido removido. O atraso deve basear-se na avaliação benefício-risco considerando tanto o risco de trombose como o risco de hemorragia tendo em conta o procedimento e os fatores de risco do doente.

4.3 Contraindicações

A enoxaparina sódica é contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM), ao álcool benzílico ou a qualquer outro dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina (TIH) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes (ver também secção 4.4);
- Hemorragia ativa clinicamente significativa e condições de alto risco de hemorragia, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico recente, úlcera gastroinstestinal, presença de neoplasia maligna com alto risco de hemorragia, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intra-espinais ou intracerebais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver seção 4.4).

Devido ao conteúdo de álcool benzílico (ver secção 6.1), a fórmula de ampola multidose de enoxaparina sódica não deve ser administrada a recém-nascidos ou neonatos prematuros (ver secções 4.4 e 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Rastreabilidade</u>

As HBPMs são medicamentos biológicos. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPM. Estes medicamentos diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, atividade anti-Xa e anti-IIa específica, sistema de unidades, dosagem, eficácia e segurança clínica. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na atividade biológica (p.ex. atividade antitrombina e interações com as plaquetas). É necessária atenção especial e cumprir as intruções de uso específicas para cada um destes medicamentos.

História de TIH (> 100 dias)

É contraindicado o uso de enoxaparina sódica em doentes com história de trombocitopénia imunomediada induzida por heparina nos últimos 100 dias ou com presença de anticorpos circulantes (ver secção 4.3). Os anticorpos circulantes podem persistir durante vários anos.
A enoxaparina sódica deve ser usada com extrema precaução em doentes com historial (> 100 dias) de trombocitopénia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. A decisão da utilização da enoxaparina sódica em cada caso só deve ser feita após uma avaliação da relação risco-benefício e após serem considerados tratamentos alternativos às heparinas (p.e. danaparóide sódico ou lepirudina).

Monitorização da contagem de plaquetas

Em doentes com cancro com contagem de paquetas abaixo de 80 G/L, o tratamento anticoagulante apenas poderá ser considerado numa base caso-a-caso, sendo recomendada uma cuidadosa monitorização.

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopénia, esta surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina sódica.
O risco de TIH é maior em doentes no pós-operatório e principalmente após cirurgia cardíaca e em doentes com cancro.
Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento com enoxaparina sódica e depois regularmente durante o período de tratamento.
Se existirem sintomas clínicos sugestivos de TIH (qualquer episódio novo de tromboembolismo arterial e/ou venoso, qualquer lesão cutânea com dor no local de injeção, qualquer reação alérgica ou anafilática durante o tratamento), deve ser feita a contagem de plaquetas. Os doentes devem ser alertados que estes sintomas podem ocorrer e se se verificarem, devem informar o seu médico de família.
Na prática, caso se confirme uma diminuição significativa do número de plaquetas (30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina sódica deve ser descontinuado imediatamente e o doente deve mudar para outro tratamento anticoagulante alternativo que não heparina.

Hemorragia

Tal como com outros anticoagulantes, poderá ocorrer hemorragia em qualquer local. Em caso de hemorragia, a origem desta deve ser investigada e deverá ser instituído tratamento apropriado.
A enoxaparina sódica, tal como qualquer outra terapêutica anticoagulante, deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como:

- Comprometimento da hemostase,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquémico recente,
- Hipertensão arterial grave,
- Retinopatia diabética recente,
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica,

- Administração concomitante de medicamentosque interferem na hemostase (ver secção 4.5).

Testes laboratoriais

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, nem modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio às plaquetas.
Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de coagulação ativado (TCA). Os aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados com o aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da atividade da enoxaparina sódica.

Anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar

Anestesia raquidiana/epidural ou punções lombares não devem ser realizadas durante 24 horas após a administração de enoxaparina sódica em doses terapêuticas (ver também secção 4.3).
Foram notificados casos de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina sódica em doentes sujeitos a anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar, que resultam em paralisia prolongada ou permanente. Estes eventos são raros com doses de enoxaparina sódica de 4000 UI (40 mg) por dia ou inferiores. O risco é maior com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afetam a hemostase tais como Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), com punção epidural ou raquidiana traumática ou repetida, ou em doentes com antecedentes de cirurgia espinal ou deformação na coluna vertebral.

Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia/analgesia epidural ou raquidiana ou punção lombar, deve considerar-se o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver secção 5.2). A colocação ou remoção do cateter epidural ou punção lombar é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica for mínimo; no entanto, o momento exato para atingir um efeito anticoagulante suficientemente baixo em cada doente, não é conhecido. Para doentes com depuração de creatinina [15-30 ml/minuto], são necessárias considerações adicionais devido à eliminação da enoxaparina sódica ser mais prolongada (ver secção 4.2).

Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/raquidiana ou punção lombar, é necessária uma monitorização frequente para detetar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma espinal, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo considerar a descompressão da medula espinal mesmo que este tratamento não consiga prevenir ou reverter as sequelas neurológicas.

Necrose cutânea/vasculite cutânea

Foram observados casos de necrose cutânea e vasculite cutânea com HBPMs, o que deve levar à descontinuação imediata do tratamento.

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável, NSTEMI e STEMI agudo, deve-se cumprir os intervalos recomendados entre as doses injetáveis de enoxaparina sódica. É importante alcançar a hemostase no local de punção após a ICP. No caso de ser usado um dispositivo de aproximação, a bainha pode ser removida imediatamente. Se é utilizado o método de compressão manual, a bainha deve ser removida 6 horas após a última injeção subcutânea/intravenosa de enoxaparina sódica. Se o tratamento com enoxaparina sódica é para ser continuado, a próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a

remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detetar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma.

Endocardite infeciosa aguda

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infeciosas agudas devido ao risco de hemorragia cerebral. Se o uso for considerado absolutamente necessário, a decisão deve ser tomada somente após uma avaliação cuidadosa e individual do risco-benefício.

Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas

O uso de enoxaparina sódica não foi adequadamente estudado na tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram reportados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. Fatores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto.

Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas
O uso de enoxaparina sódica para tromboprofilaxia em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina sódica [100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia] para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram notificados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina sódica para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo .

Idosos

Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e uma redução da dose deve ser considerada nos doentes com mais de 75 anos tratados para STEMI (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

- Em doentes com compromisso renal há um aumento da exposição à enoxaparina sódica o que aumenta o risco de hemorragia. Nestes doentes, aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa, e deve ser considerada uma monotorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secções 4.2 e 5.2).
- A enoxaparina sódica não é recomendada em doentes com doença renal terminal (depuração de creatinina <15 ml/min) devido à falta de dados nesta população, exceto na prevenção da formação de trombos na circulação extracorporal durante a hemodiálise.

Dado que a exposição à enoxaparina sódica está significativamente aumentada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático (ver secção 4.2).
Não é recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Compromisso hepático

A enoxaparina sódica deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático devido ao aumento da probabilidade de hemorragia. O ajuste de dose com base na monitorização dos

níveis de anti-Xa não é fiável nos doentes com cirrose hepática e não está recomendado (ver secção 5.2).

Baixo peso

Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina sódica com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver secção 5.2).

Doentes obesos

Os doentes obesos apresentam um maior risco de tromboembolismo. A segurança e eficácia de doses profiláticas em doentes obesos (IMC> 30 kg/m2) não foi totalmente determinada e não há consenso para o ajuste da dose. Estes doentes devem ser cuidadosamente observados para sinais e sintomas de tromboembolismo.

Hipercaliémia

As heparinas podem suprimir a secreção adrenal de aldosterona levando a uma hipercaliémia (ver secção 4.8), particularmente em doentes com diabetes melitus, compromisso renal crónico, acidose metabólica pré-existente, a fazer medicamentos que aumentam os níveis de potássio (ver secção 4.5). O potássio plasmático deve ser monitorizado regularmente em especial nos doentes de risco.

Álcool benzílico

O álcool benzílico pode provocar reações alérgicas.
A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos ("síndrome de gasping") (ver secção 4.3). A quantidade mínima de álcool benzílico na qual a toxicidade pode ocorrer não é conhecida. O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação.
Volumes elevados de medicamentos com álcool benzílico devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário em doentes com compromisso hepático ou renal, ou em mulheres grávidas, devido ao risco de acumulação de álcool benzílico e à sua toxicidade (acidose metabólica).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose no intervalo de dose recomendado, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Pustulose generalizada exantemática aguda

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido notificada com uma frequência desconhecida em associação com a terapêutica com enoxaparina. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas no momento da prescrição, e monitorizados de perto relativamente a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a enoxaparina deve ser interrompida imediatamente e deverá ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado

Medicamentos que afetam a hemostase (ver secção 4.4)
Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina sódica, recomenda-se a descontinuação de outros agentes que afetem a hemostase, exceto quando expressamente indicados. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina sódica deve ser usada com precaução e com monitorização clínica e laboratorial quando apropriada. Estes agentes incluem medicamentos tais como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, e AINEs incluindo o cetorolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução

Os seguintes medicamentos podem ser administrados concomitantemente com enoxaparina sódica com precaução:

- *Outros medicamentos que afetam a homeostasia tais como:*
  - Inibidores da agregação plaquetária incluindo o ácido acetilsalicílico em doses de antiagregante (cardioproteção), clopidogrel, ticlopidina, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa indicados na síndrome coronária aguda devido ao risco de hemorragia,
  - Dextrano 40,
  - Glucocorticoides sistémicos.

- *Medicamentos que aumentam os níveis de potássio:*

Medicamentos que aumentam os níveis séricos de potássio podem ser administrados com a enoxaparina sódica com monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secções 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo e terceiro trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro trimestre.
Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades fetotóxicas ou teratogénicas (ver secção 5.3). Estudos em animais demonstraram que a passagem da enoxaparina através da placenta é mínima.
A enoxaparina sódica deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o médico estabelecer uma necessidade clara.
As mulheres grávidas a fazer tratamento com enoxaparina sódica devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à evidência de hemorragia ou anticoagulação excessiva e devem ser alertadas para o risco hemorrágico. No geral, os dados sugerem que não existe evidência do aumento do risco de hemorragia, trombocitopénia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas (ver secção 4.4).

Se for planeada uma anestesia epidural, é recomendado suspender previamente o tratamento com enoxaparina sódica (ver secção 4.4).

Uma vez que o álcool benzílico pode atravessar a placenta, recomenda-se a utilização de uma formulação que não contenha álcool benzílico.

Amamentação

Não se sabe se a enoxaparina não modificada é excretada no leite materno humano. A passagem de enoxaparina ou metabolitos derivados no leite de ratos lactantes é muito baixa. A absorção oral de enoxaparina sódica é improvável. Inhixa pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos acerca da enoxaparina sódica na fertilidade. Estudos em animais não demonstraram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da enoxaparina sódica sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A enoxaparina sódica foi avaliada em mais de 15000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1776 doentes para profilaxia da TVP após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1169 doentes para profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10176 doentes para tratamento do STEMI agudo.

Os regimes posológicos de enoxaparina sódica administrados durante estes ensaios clínicos variaram tendo em consideração a indicação terapêutica. A dose de enoxaparina sódica foi de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia para a profilaxia de TVP após cirurgia ou em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade. No tratamento de TVP com ou sem EP, os doentes receberam ou uma dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutânea de 12 em 12 horas ou uma dose de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC uma vez ao dia de enoxaparina sódica. Nos ensaios clínicos para o tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, as doses foram de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente de 12 em 12 horas e no ensaio clínico para o tratamento do STEMI agudo o regime posológico com enoxaparina sódica foi de 3000 UI (30 mg) por bólus intravenoso seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente a cada 12 horas.

Em ensaios clínicos, as reações reportadas mais frequentemente foram hemorragia, trombocitopénia e trombocitose (ver secções 4.4 e "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo).

O perfil de segurança da enoxaparina para tratamento prolongado da TVP e do EP em doentes com cancro ativo é similar ao seu perfil de segurança para o tratamento da TVP e do EP.

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) tem sido reportada em associação com a terapêutica com enoxaparina (ver secção 4.4).

Lista tabelar de reações adversas

Outras reações adversas observadas nos ensaios clínicos e reportadas na experiência pós-comercialização (*indica reações reportadas da experiência pós-comercialização) encontram-se descritas abaixo.
As frequências estão definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000) e muito raros (<1/10.000) ou desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Doenças do sangue e do sistema linfático
- Frequentes: Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopénia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopénia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquémia dos membros (ver seção 4.4).

Doenças do sistema imunitário
- Frequentes: Reação alérgica
- Raros: Reação anafilática/anafilactóide incluindo choque*

Doenças do sistema nervoso
- Frequentes: Cefaleias*

Vasculopatias
- Raros: Hematoma espinal* (ou hematoma neuraxial). Estas reações resultaram em graus diversos de lesões neurológicas, incluindo paralisia a longo prazo ou permanente (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares
- Muito frequentes: Aumento das enzimas hepáticas (maioritariamente transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade)
- Pouco frequentes: Lesão hepática hepatocelular*,
- Raros: Lesão hepática colestática*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Frequentes: Urticária, prurido e eritema
- Pouco frequentes: Dermatite bolhosa
- Raros: Alopécia*
- Raros: Vasculite cutânea*, necrose cutânea* que ocorre habitualmente no local de injeção (este fenómeno é habitualmente precedido por púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas). Nódulos no local de injeção* (nódulos inflamatórios que não são bolsas quísticas de enoxaparina). Estes casos resolvem-se após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento.
- Desconhecidos: Pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
- Raros: Osteoporose* após tratamento prolongado (superior a 3 meses)

Perturbações gerais e alterações no local de administração
- Frequentes: Hematoma no local de injeção, dor no local de injeção, outras reações no local de injeção (tais como edema, hemorragia, hipersensibilidade, inflamação, nódulos, dor, ou reação)
- Pouco frequentes: Irritação local, necrose cutânea no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico
- Raros: Hipercaliémia* (ver secções 4.4 e 4.5)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemorragias
Estas incluíram hemorragias major, notificadas em quase 4,2% dos doentes (doentes cirúrgicos). Alguns destes casos foram fatais. Em doentes cirúrgicos, foram consideradas hemorragias major: (1) caso a hemorragia provocasse um acontecimento clínico significativo, ou (2) se acompanhado pela diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dL ou transfusão de 2 ou mais unidades de produtos sanguíneos. Hemorragia retroperitoneal ou intracraneana foram sempre consideradas major.
Tal como com outros anticoagulantes, a hemorragia pode ocorrer na presença de fatores de risco associados tais como: lesões orgânicas com tendência para hemorragia, procedimentos invasivos ou utilização concomitante de produtos médicos que afetam a hemostase (ver secções 4.4 e 4.5).

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo

Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α]	*Muito frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal	*Frequente*[b]*:* Hemorragia	*Frequente:* Hemorragia[α] *Raro:* Hemorragia retroperitoneal	*Frequente:* Hemorragia[α] *Pouco frequente:* Hemorragia intracraneana, hemorragia retroperitoneal

[α]: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.
[b]: frequência baseada num estudo retrospetivo cujo registo incluiu 3526 doentes (ver secção 5.1)

Trombocitopénia ou trombocitose (ver secção 4.4 Monitorização da contagem de plaquetas)

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento prolongado da TVP e da EP em doentes com cancro ativo	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
Doenças do sangue e do sistema linfático	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Muito frequente:* Trombocitose[β] *Frequente:* Trombocitopénia	*Desconhecida:* Trombocitopénia	*Pouco frequente:* Trombocitopénia	*Frequente*: Trombocitose[β] Trombocitopénia *Muito raro:* Trombocitopénia imunoalérgica

[β]: aumento das plaquetas >400 G/L

População pediátrica

A segurança ou eficácia da enoxaparina sódica em crianças não foi estabelecida (ver secção 4.2).

A administração intravenosa de álcool benzílico foi associada a efeitos adversos graves e morte em neonatos ("síndrome de gasping") (ver secção 4.3).
O álcool benzílico também pode causar reações tóxicas em bebés e crianças até 3 anos de idade, devido ao aumento do risco de acumulação (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina sódica.

Tratamento

O efeito anticoagulante pode ser, em grande parte, neutralizado pela injeção intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina depende da dose de enoxaparina sódica injetada; 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina sódica tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina sódica, pode não ser necessário administrar protamina. No entanto, e mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa da enoxaparina sódica nunca é totalmente neutralizada (máximo 60%) (ver a informação da prescrição de protamina).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antitrombóticos, Grupo da heparina. Código ATC: B01A B05

Inhixa é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Efeitos farmacodinâmicos
A enoxaparina é uma HBPM com um peso molecular médio de cerca de 4 500 daltons, em que as atividades antitrombóticas e anticoagulantes da heparina standard foram dissociadas. A substância ativa é um sal sódico.

Em sistemas purificados *in vitro*, a enoxaparina sódica possui uma atividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca atividade anti-IIa ou antitrombina (cerca de 28 UI/mg) com um ratio de 3.6. Estas atividades anticoagulantes são mediadas através da antitrombina III (ATIII) resultando em atividades antitrombóticas em humanos.

Para além da sua atividade anti-Xa/IIa, foram identificadas em indivíduos saudáveis, doentes e em modelos não clínicos outras propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias da enoxaparina. Estas incluem inibição ATIII-dependente de outros fatores de coagulação tal como o fator VIIa, indução da libertação do inibidor da via do fator tecidual (TFPI) endógeno, bem como a libertação reduzida do fator de Willebrand (vWF) do endotélio vascular na circulação sanguínea. Estes fatores são conhecidos por contribuir para o efeito global antitrombótico da enoxaparina sódica.
Quando usada como tratamento profilático, a enoxaparina sódica não afeta significativamente o TTPa. Quando usada como tratamento, o TTPa pode ser prolongado 1,5 - 2,2 vezes em relação ao tempo de controlo do pico de atividade.

Eficácia clínica e segurança

Prevenção da doença tromboembólica venosa associada à cirurgia

Profilaxia prolongada do TEV no seguimento de uma cirurgia ortopédica

Num ensaio clínico, em dupla ocultação, de profilaxia prolongada em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca, 179 doentes sem doença tromboembólica venosa e inicialmente tratados, enquanto hospitalizados, com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 (40 mg) (n=90) subcutaneamente uma vez por dia ou placebo (n=89) durante 3 semanas. A incidência de trombose venosa profunda

durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor para a enoxaprina sódica em comparação com o placebo, sem relatos de EP. Não ocorreram hemorragias major.
Os dados de eficácia são fornecidos na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo subcutaneamente uma vez ao dia n (%)
Todos os doentes tratados com profilaxia prolongada	90 (100)	89 (100)
Total TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Total TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP proximal (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

* valor de p versus placebo = 0,008
# valor de p versus placebo = 0,537

Num segundo ensaio, em dupla ocultação, 262 doentes sem TEV e submetidos a cirurgia de substituição da anca, inicialmente tratados durante a hospitalização com enoxaparina sódia 4000 UI (40 mg) subcutaneamente, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) (n=131) subcutaneamente uma vez ao dia ou placebo (n=131) durante 3 semanas. De forma semelhante ao primeiro ensaio, a incidência de doença tromboembólica venosa durante a profilaxia prolongada foi significativamente menor com enoxaparina sódica quando comparada com o placebo quer para a doença tromboembólica venosa total (enoxaparina sódica 21 [16%] versus placebo 45 [34,4%]; p=0,001) quer para a trombose venosa profunda proximal (enoxaparina sódica 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Não foram encontradas diferenças nas hemorragias major entre o grupo de enoxaparina sódica ou o grupo placebo.

Profilaxia prolongada na TVP no seguimento de uma cirurgia oncológica
Um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, comparou um regime profilático de enoxaparina sódica durante quatro semanas vs uma semana, em relação à segurança e eficácia em 332 doentes que realizaram cirurgia eletiva para cancro abdominal ou pélvico. Os doentes receberam enoxaparina sódica (4000 UI (40 mg) SC) diariamente durante 6 a 10 dias e foram aleatoriamente distribuídos para receberem enoxaparina sódica ou placebo durante mais 21 dias. Foi realizada uma venografia bilateral entre os dias 25 e 31, ou antes disso se ocorressem sintomas de tromboembolismo venoso. Os doentes foram seguidos durante 3 meses. A profilaxia com enoxaparina sódica durante quatro semanas após cirurgia abdominal ou pélvica reduziu significativamente a incidência de trombose demonstrada por venografia, quando comparada com a profilaxia com enoxaparina sódica durante uma semana. A taxa de tromboembolismo venoso no final da fase em dupla ocultação foi de 12,0% (n=20) no grupo placebo e de 4,8% (n=8) no grupo com enoxaparina sódica; p=0,02. Esta diferença persistiu durante três meses [13,8% vs. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Não existiram diferenças nas taxas de hemorragia ou outras complicações durante o período em dupla ocultação ou no período de acompanhamento.

Profilaxia da doença tromboembólica venosa em doentes não cirúrgicos com doença aguda expectável de induzir uma redução da mobilidade

Num ensaio multicêntrico em dupla ocultação, com grupos de estudo paralelos, um regime com enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) administrada subcutaneamente uma vez ao dia foi comparada com placebo na profilaxia da TVP em doentes não cirúrgicos com mobilidade severa durante a doença aguda (definida como uma distância de caminhada < 10 metros por ≤ 3 dias). Este ensaio incluiu doentes com insuficiência cardíaca (Classe NYHA III ou IV); insuficiência respiratória aguda ou insuficiência respiratória crónica complicada e infeção aguda ou reumatismo agudo; com pelo menos um fator de risco de TEV (idade ≥ 75 anos, cancro, TEV prévio, obesidade, varizes, terapia hormonal e insuficiência cardíaca ou respiratória crónica).
Foram incluídos no ensaio um total de 1 102 doentes, e 1 073 doentes foram tratados. O tratamento continuou durante 6 a 14 dias (duração média de 7 dias). Quando administrada uma dose de 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia, a enoxaparina sódica reduziu significativamente a

incidência de TEV em comparação com o placebo. Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Placebo n (%)
Todos os doentes tratados durante a doença aguda	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total TEV (%)	43 (15.0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Total TVP (%)	43 (15.0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP proximal (%)	13 (4.5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos que incluem TVP, EP, e morte considerada de origem tromboembólica
*valor de p versus placebo = 0,0002

Cerca de 3 meses após o inicio do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.
A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respetivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg).

Tratamento da TVP com ou sem embolismo pulmonar
Num ensaio multicêntrico, com grupos de estudo paralelos, 900 doentes com TVP aguda nos membros inferiores com ou sem EP foram aleatorizados para receberem tratamento hospitalar de (i) enoxaparina sódica 150 UI / kg (1,5 mg / kg) uma vez ao dia subcutaneamente, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas subcutaneamente, ou (iii) bólus intravenoso de heparina (5000 UI) seguido de uma perfusão contínua (administrada para se obter um TTPa de 55 a 85 segundos). Um total de 900 doentes foram aleatorizados no estudo e todos os doentes foram tratados. Todos os doentes também receberam varfarina sódica (dose ajustada de acordo com o tempo de protrombina para atingir um Racio Internacional Normalizado (INR) de 2,0 a 3,0), iniciada nas 72 horas após o início da terapêutica com enoxaparina sódica ou terapêutica padrão de heparina e mantida durante 90 dias. A enoxaparina sódica ou a terapêutica padrão de heparina foi administrada durante um período mínimo de 5 dias e até atingir o INR alvo para a varfarina sódica. Ambos os regimes de enoxaparina sódica foram equivalentes à terapêutica padrão de heparina na redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente (TVP e/ou EP). Os dados de eficácia são apresentados na tabela abaixo.

	Enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) subcutaneamente uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) subcutaneamente duas vezes ao dia n (%)	Terapêutica intravenosa com Heparina ajustada por TTPa
Todos os doentes tratados com TVP com ou sem EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total TEV (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
TVP isolada (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP proximal (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = Eventos tromboembólicos venosos (TVP e/ou EP)

*Intervalo de confiança 95% para a diferença entre os tratamentos em relação ao TEV total:
- enoxaparina sódica uma vez ao dia versus heparina (-3,0 - 3,5)
- enoxaparina sódica a cada 12 horas versus heparina (-4,2 - 1,7)

As hemorragias major foram, respetivamente, 1,7% no grupo de enoxaparina sódica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez por dia, 1,3% no grupo de enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes por dia e 2,1% grupo de heparina.

Tratamento prolongado da trombose venosa profunda (TVP) e do embolismo pulmonar (EP) e prevenção da sua recorrência em doentes com cancro ativo

Em ensaios clínicos com um número limitado de doentes, as taxas de recorrência de TVP reportadas em doentes tratados com enoxaparina administrada uma ou duas vezes por dia durante 3 a 6 meses parecem comparáveis às reportadas com a varfarina.

A eficácia no contexto de vida-real foi avaliada numa cohorte de 4451 doentes com TVP sintomática e cancro ativo, a partir do registo multinacional RIETE de doentes com TVP e outras condições trombóticas. 3526 doentes receberam enoxaparina SC até 6 meses e 925 doentes receberam tinzaparina ou dalterapina SC. Dos 3526 doentes que receberam o tratamento de heparina, 891 foram tratados com 1,5 mg/kg uma vez ao dia como tratamento inicial e tratamento prolongado até 6 meses (uma dose única diária), 1854 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia e tratamento prolongado até 6 meses (duas doses diárias isoladas), e 687 doentes receberam um tratamento inicial de 1,0 mg/kg duas vezes ao dia seguido de 1,5 mg/kg uma vez por dia (duas vezes por dia-uma vez por dia) como tratamento prolongado até 6 meses. A duração média e a mediana do tratamento até alteração da posologia foi 17 dias e 8 dias, respetivamente. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência da TBP entre os dois grupos de tratamento (ver tabela), com a enoxaparina a cumprir o critério predefinido de não inferioridade de 1,5 (HR ajustado por covariaveis relevantes 0,817, 95% IC: 0,499 – 1,336). Não se verificou qualquer diferença estatiticamente significativa entre os dois grupos de tratamento no que se prende com os riscos relativos de hemorragia *major* (fatal ou não-fatal) e em todas as causas de morte (ver tabela).

Tabela. Resultados de eficácia e segurança no estudo RIETECAT

Resultado	**Enoxaparina n=3526**	**Outras HBPM n=925**	**Razão de risco ajustado enoxaparina / outras HBPM [interval de confiança 95%]**
Recorrência TVP	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Hemorragia *Major*	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Hemorragia não *majo*r	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Todas as causas de morte	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Uma visão geral dos resultados por regime posológico usado no estudo RIETECAT entre os participantes que completaram 6 meses é apresentada abaixo:

Tabela. Resultados aos 6 meses em doentes que completaram 6 meses de tratamento, com diferentes regimes posológicos

Resultado N (%) (95% CI)	**Enoxaparina todas as posologias**	**Todas as posologias de enoxaparina**					**HBPM autorisadas na UE**
		Enoxaparina, 1 vez ao dia	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina, 2 vezes ao dia a 1 vez ao dia**	**Enoxaparina, 1 vez ao dia a 2 vezes ao dia**	**Enoxaparina Mais do que uma alteração switch**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Recorrência de TVP	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Hemorragia *Major* (fatal e não-fatal)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Hemorragia não fatal com significado clínico	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte por todas as causas	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Morte relacionada com EP fatal ou hemorragia fatal	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 2,6%) (1,1%-4,1%)
*Todos os resultados com IC 95%							

Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST

Num grande ensaio clínico, multicêntrico, 3 171 doentes incluídos na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, foram aleatorizados para receberem em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) enoxaparina subcutânea (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa com dose ajustada de acordo com o TTPa. Os doentes foram tratados no hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta hospitalar. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina sódica diminuiu significativamente a incidência de angina do peito, enfarte do miocárdio e morte, com uma diminuição de 19,8 para 16,6% (redução do risco relativo de 16,2 %) no dia 14. A redução da incidência combinada foi mantida durante o período de 30 dias (de 23,3 para 19,8%; redução do risco relativo de 15%).
Não existem diferenças significativas na ocorrência de hemorragias major, apesar das hemorragias no local da injeção subcutânea ocorrerem mais frequentemente.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

Num grande ensaio multicêntrico 20479 doentes, com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST elegíveis para terapêutica fibrinolítica, foram aleatorizados para receber enoxaparina sódica num único bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) mais 100 UI/kg (1mg/kg) subcutânea seguida de uma injeção subcutânea de 100 UI/kg (1 mg/kg) a cada 12 horas ou heparina não fracionada intravenosa, ajustada de acordo com o TTPa durante 48 horas. Todos os doentes também foram tratados com ácido acetilsalicílico durante um período mínimo de 30 dias. A estratégia de dosagem da enoxaparina sódica foi ajustada para vários doentes com compromisso renal e para os idosos de pelo menos 75 anos de idade. As injeções subcutâneas de enoxaparina sódica foram administradas até à alta hospitalar ou durante um máximo de 8 dias (de acordo com a cronologia dos acontecimentos).
Houve 4716 doentes sob intervenção coronária percutânea a receber suporte antitrombótico com o medicamento experimental em ocultação. Assim sendo para doentes a receber enoxaparina sódica, o ICP foi realizado com enoxaparina sódica (sem mudanças) usando o regime definido em ensaios anteriores, por exemplo sem doses adicionais se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a menos de 8 horas da inflação do balão; um bólus intravenoso de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de

enoxaparina sódica se a última administração subcutânea de enoxaparina for dada a mais de 8 horas antes da inflação do balão.
A enoxaparina sódica comparada com a heparina não fracionada diminui significativamente o endpoint primário composto pela incidência de todas as mortes por qualquer causa ou por reenfarte do miocárdio nos primeiros 30 dias após a aleatorização (9.9% no grupo da enoxaparina comparativamente com 12% no grupo da heparina não fracionada) com 17% de redução do risco relativo (p<0,001).
Os efeitos benéficos do tratamento com a enoxaparina sódica, evidentes para um número de resultados de eficácia, verificaram-se em 48 horas, durante as quais houve uma redução do risco relativo do reenfarte do miocárdio em 35% comparativamente ao tratamento com a heparina não fracionada (p<0,001).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário foi consistente ao longo dos subgrupos chave incluindo idade, género, localização do enfarte, historial de diabetes, historial de enfarte do miocárdio anterior, tipo de fibrinolítico administrado e tempo de tratamento com o medicamento experimental.
Houve um benefício significativo do tratamento com enoxaparina sódica quando comparado com a heparina não fracionada em doentes que realizaram perfusão percutânea coronária nos 30 dias após a aleatorização (redução de 23% do risco relativo) ou em doentes tratados com medicamentos (redução de 15% do risco relativo, p=0,27 para interação).
A taxa do endpoint composto por mortes, reenfarte do miocárdio ou hemorragia intracraneana, (uma medida do benefício clínico) a 30 dias foi significativamente mais baixa (p <0,0001) no grupo da enoxaparina sódica (10,1%) comparativamente ao grupo da heparina (12,2%), representando 17% de redução do risco relativo a favor do tratamento com enoxaparina sódica.
A incidência de hemorragias major a 30 dias foi significativamente superior (p<0,001) no grupo de enoxaparina sódica (2,1%) versus o grupo de heparina (1,4%). Houve uma incidência maior de hemorragia gastrointestinal no grupo de enoxaparina sódica (0,5%) versus o grupo de heparina (0,1%), enquanto a incidência de hemorragia intracraniana foi semelhante nos dois grupos (0,8% com enoxaparina sódica versus 0,7% com heparina).
O efeito benéfico da enoxaparina sódica no endpoint primário observado durante os primeiros 30 dias foi mantido durante o período de seguimento de 12 meses.

Compromisso hepático

Com base em dados da literatura, o uso de enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) em doentes cirróticos (Child-Pugh classe B-C) parece ser seguro e efetivo na prevenção da trombose da veia porta. Deve ter-se em consideração que os estudos da literatura podem ter limitações. Devem ser tidas precauções em doentes com compromisso hepático devido a esses doentes terem um aumento da probabilidade de hemorragia (ver secção 4.4) e não foram realizados estudos formais para determinação da dose em doentes cirróticos (Child-Pugh classe A, B ou C).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados primariamente a partir da evolução temporal da atividade anti-Xa plasmática e também da atividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da atividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efetuada por métodos amidolíticos validados.

Absorção

Com base na atividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injeção subcutânea é próxima de 100%.

Podem ser usadas diferentes doses, formulações e regimes de doses:

A atividade plasmática anti-Xa máxima é observada em média ao fim de 3 a 5 horas após injeção subcutânea, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injeção subcutânea única de doses de 2000 UI, 4000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respetivamente.

Um bólus intravenoso de 3000 UI (30 mg) imediatamente seguido de 100 UI/kg (1mg/kg) por via subcutânea a cada 12 horas proporcionou um nível inicial de actividade máxima anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) e exposição média correspondente a 88% dos níveis no estado estacionário. O estado estacionário é atingido no segundo dia do tratamento.

Após administração subcutânea repetida de regimes de 4 000 I (40 mg) uma vez ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia em voluntários saudáveis, o estado estacionário é alcançado no dia 2 com um ratio de exposição médio cerca de 15% superior do que após uma dose única. Após administração subcutânea repetida do regime de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia, o estado estacionário é alcançado a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior do que após dose única e níveis médios da actividade anti-Xa máxima e mínima cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respetivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico.

Injeções de volumes e concentrações acima do intervalo 100-200 mg/ml não afetam os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis.
A farmacocinética da enoxaparina sódica parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doente é baixa. Após administrações subcutâneas repetidas não ocorre acumulação.

A atividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a atividade anti-Xa. O nível médio da atividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 100 UI/kg (1 mg/kg) duas vezes ao dia e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é cerca de 4,3 litros e é próximo do volume sanguíneo.

Biotransformação

A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma atividade biológica muito mais reduzida.

Eliminação

A enoxaparina sódica é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) durante 6 horas.
A eliminação parece ser monofásica com uma semivida de cerca de 5 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida.
A depuração renal de fragmentos ativos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos ativos e não-ativos é cerca de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos
Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina sódica (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia, uma diminuição da atividade anti-Xa máxima foi associada com o aumento da severidade do compromisso hepático (avaliada pelas categorias Child-Pugh). Esta diminuição foi atribuída maioritariamente a uma diminuição do nível de ATIII, secundária a uma síntese reduzida de ATIII em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal
Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina sódica em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada no compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 4000 UI (40 mg) uma vez ao dia. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hemodiálise
A farmacocinética da enoxaparina sódica é aparentemente similar à da população controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 25 UI, 50 UI ou 100 UI/kg (0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg), no entanto a AUC foi duas vezes mais elevada do que no controlo.

Peso corporal
Após administração subcutânea repetida de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) uma vez ao dia, a AUC média da atividade anti-Xa é marginalmente mais elevada no estado estacionário em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m²) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, enquanto que o nível máximo de atividade anti-Xa no plasma não está aumentada. Existe uma menor depuração ajustada ao peso em indivíduos obesos com dosagens subcutâneas.

Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração subcutânea única de 4000 UI (40 mg), a exposição anti-Xa é 52% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Não foram observadas nenhumas interações farmacocinéticas entre a enoxaparina sódica e trombolíticos quando administrados concomitantemente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Para além do efeito anticoagulante da enoxaparina sódica, não se verificaram reações adversas na administração de doses de 15 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas tanto em ratos como em cães, e de doses de 10 mg/kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas tanto em ratos como em macacos.

A enoxaparina sódica não revelou mutagenicidade nos testes *in vitro*, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato e não revelou atividade clastogénica no teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste *in vivo* de aberração cromossómica na medula óssea de ratos.

Estudos conduzidos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses até 30 mg/kg/dia administradas por via subcutânea não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de ratos machos e fêmeas em doses até 20 mg/kg/dia administradas por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC
Não deve ser misturado com outros medicamentos.

Injeção (bólus) IV (apenas para a indicação de STEMI agudo)
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 28 dias a 25° C. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25º C. Outros tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 8 horas a 25º C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixode 25°C. Não congelar.
Para confirmar as condições de armazenamento após abrir e diluir o produto médico pela primeira vez, consulte a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor e transparente, com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico branco numa caixa de cartão.

Embalagens com 1 ou 5 frascos para injectáveis contendo 10 ml.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Enoxaparina sódica pode ser administrada de forma segura com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose a 5% em água para preparações injetáveis(ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15/09/2016
Data da última renovação: 26/08/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Republica Popular da China

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Republica Popular da China

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsóvia
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (Embalagens de 1, 2, 6, 10, 20, 50 ou 90)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (0,2 ml) contém 2000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias
6 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
20 seringas pré-cheias
50 seringas pré-cheias
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (Embalagens de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ou 90)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (0,4 ml) contém 4000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 seringas pré-cheias
5 seringas pré-cheias
6 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
20 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
50 seringas pré-cheias
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha
5 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086

EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (Embalagens de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ou 50)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (0,6 ml) contém 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 seringas pré-cheias
6 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
12 seringas pré-cheias
20 seringas pré-cheias
24 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
50 seringas pré-cheias
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.

Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099

EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (Embalagens de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ou 50)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 8000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 seringas pré-cheias
6 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
12 seringas pré-cheias
20 seringas pré-cheias
24 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
50 seringas pré-cheias
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção deagulha UltraSafe Passive
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.

Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixode 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093

EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (Embalagens de 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 ou 90)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (1 ml) contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 seringas pré-cheias
6 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
12 seringas pré-cheias
20 seringas pré-cheias
24 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
50 seringas pré-cheias
90 seringas pré-cheias
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
6 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
10 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
12 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
24 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
50 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
2 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115

EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (Embalagens de 2, 10 ou 30)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 12000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (Embalagens de 2, 10 ou 30)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia (1 ml) contém 15000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

2 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias
30 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias com proteção de agulha
30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
A solução diluída tem de ser utilizada no prazo de 8 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixode 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 15000 UI (150 mg)/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml injetável
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR RECIPIENTE MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável em recipiente multidose enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada frasco para injectáveis (3 ml) contém 30000 UI (300 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Álcool benzílico (ver folheto para mais informações)
Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
O conteúdo do frasco para injectáveis multidose tem de ser utilizado no prazo de 28 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/071

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCOS PARA INJECTÁVEIS MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 30000 UI (300 mg)/0,3 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada frasco para injetável (5 ml) contém 50000 UI (500 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Álcool benzílico (ver folheto para mais informações)
Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
5 frascos para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
O conteúdo do frasco para injetáveis multidose tem de ser utilizado no prazo de 28 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixode 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/072

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCOS PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR FRASCO PARA INJETÁVEL MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
Cada frasco para injetáveis (10 ml) contém 100000 UI (1000 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Álcool benzílico (ver folheto para mais informações)
Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetável
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea, via intravenosa.
Uso extracorpóreo (no circuito de diálise).

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL
O conteúdo do frasco para injectáveis multidose tem de ser utilizado no prazo de 28 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJECTÁVEL MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica
Via SC, IV e uso extracorpóreo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável
Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável
Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável
Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável
Inhixa 10000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável
enoxaparina sódica

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Inhixa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa
3. Como utilizar Inhixa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inhixa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Inhixa e para que é utilizado

Inhixa contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Inhixa funciona de duas maneiras:
1) Impede que os coágulos sanguíneos existentes fiquem maiores. Isto ajuda o seu corpo a destruí-los e impede que lhe causem danos
2) Impede a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue.

Inhixa pode ser usado para:
- Tratar os coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
- Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:
  - Antes e após uma cirurgia
  - Quando tem uma doença aguda que implique um período de mobilidade limitada
  - Se já teve coágulos sanguíneos devido a cancro, para prevenir que se formem mais coagulo
  - Quando tem angina instável (uma condição que se verifica quando não chega sangue suficiente ao seu coração)
  - Após um ataque cardíaco
- Parar a formação de coágulos sanguíneos nos tubos da sua máquina de diálise (utilizado para pessoas com problemas renais graves).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa

Não utilize Inhixa

- Se tem alergia à enoxaparina sódica ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Os sinais de reação alérgica incluem: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos seus lábios, face, garganta ou língua.
- Se tem alergia à heparina ou a outras heparinas de baixo peso molecular como a nadroparina, tinzaparina ou dalteparina.
- Se teve uma reação à heparina que causou uma descida abruta no número das suas células intervenientes na coagulação (plaquetas) - esta reação é chamada trombocitopénia induzida pela heparina - nos últimos 100 dias ou se tem anticorpos contra a enoxaparina no seu sangue.
- Se tiver uma hemorragia grave ou uma condição com risco elevado de hemorragia (como as úlceras do estômago, cirurgia recente ao cérebro e aos olhos), incluindo acidente vascular cerebral (AVC) recente.
- Se estiver a utilizar Inhixa para tratar coágulos sanguíneos no seu corpo e for submetido a uma anestesia raquidiana ou epidural ou punção lombar nas próximas 24 horas.

Advertências e precauções
Inhixa **não deve ser utilizado alternadamente** com outros medicamentos que pertencem ao grupo das heparinas de baixo peso molecular. Isto é devido aos medicamentos não serem exatamente iguais e não terem a mesma atividade e instruções de utilização.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Inhixa se:
- alguma vez teve uma reação à heparina que causou uma diminuição severa no número de plaquetas
- vai receber anestesia raquidiana ou epidural ou uma punção lombar (ver Operações e Anestesias): deve ser respeitado um intervalo entre o uso de Inhixa e este procedimento.
- lhe foi colocada uma válvula cardíaca
- tem endocardite (uma infeção do revestimento interno do seu coração)
- tem história de úlcera gástrica
- teve recentemente um acidente vascular cerebral
- tem pressão arterial elevada
- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos seus olhos ou cérebro
- é idoso (mais de 65 anos) e especialmente se tiver mais de 75 anos
- tem problemas renais
- tem problemas de fígado
- tem baixo ou excesso de peso
- tem níveis elevados de potássio no sangue (isto pode ser verificado com análises ao sangue)
- está a tomar atualmente medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver a secção abaixo - Outros medicamentos e Inhixa).

Deve fazer análises sanguíneas antes de começar a utilizar este medicamento e periodicamente durante o uso do mesmo; estas são para verificar o nível de células intervenientes na coagulação (plaquetas) e potássio no seu sangue.

Crianças e adolescentes
A segurança e eficácia de Inhixa não foi avaliada em crianças ou adolescente.

Outros medicamentos e Inhixa
Informe o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Varfarina – outro medicamento anticoagulante usado para diluir o sangue
- Ácido acetilsacílico (também conhecido como aspirina ou AAS), clopidogrel ou outros medicamentos utilizados para parar a formação de coágulos sanguíneos (ver na secção 3, "Mudança da terapêutica anticoagulante")

- Injeções de dextrano - utilizadas como substituto do sangue
- Ibuprofeno, diclofenac, cetorolac e outros medicamentos conhecidos como anti-inflamatórios não-esteróides que são utilizados para tratar a dor e inchaço na artrite e outras doenças
- Prednisolona, dexametasona e outros medicamentos usados para tratar a asma, artrite reumatóide e outras doenças
- Medicamentos que aumentam o nível de potássio no sangue tais como os sais de potássio, diuréticos, alguns medicamentos para problemas cardíacos.

Cirurgias e Anestesias
Se estiver para ser submetido a uma punção lombar ou a uma cirurgia onde seja utilizada uma anestesia raquidiana ou epidural, informe o seu médico que está a utilizar Inhixa. Ver "Não Utilize Inhixa". Informe também o seu médico se tiver algum problema de coluna ou se foi submetido a uma cirurgia à coluna.

Gravidez e amamentação
Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.
Se está grávida e tem uma válvula cardíaca mecânica, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. O seu médico deve conversar consigo sobre este assunto.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Inhixa não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Rastreabilidade
É importante manter um registo do número de lote do seu Inhixa. Assim, de cada vez que recebe uma nova embalagem de Inhixa, tome nota da data e do número do lote (que está na caixa após Lot) e mantenha esta informação num local seguro.

Inhixa contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Inhixa

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento
- O seu médico ou enfermeiro irá normalmente dar-lhe Inhixa. Isto acontece porque o medicamento precisa de ser administrado através de uma injeção.
- Quando regressar a casa, poderá precisar de continuar a utilizar Inhixa e dá-lo a si mesmo (ver intruções abaixo sobre como fazê-lo).
- Inhixa é habitualmente administrado através de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).
- Inhixa pode ser administrado através de uma injeção na sua veia (intravenosa) após certos tipos de ataque cardíaco ou cirurgia.
- Inhixa pode ser adicionado ao tubo que sai do corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise.

Não injete Inhixa num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada
- O seu médico irá decidir qual a quantidade de Inhixa a ser administrada. A dose irá depender do motivo do uso do medicamento.
- Se tiver problemas de rins poderá receber uma quantidade menor de Inhixa.

1. Tratar coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
- A dose usual é de 150 UI (1,5 mg) por cada quilograma do seu peso corporal uma vez por dia ou 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal duas vezes ao dia.
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

2. Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:
- ❖ *Cirurgias ou períodos de tempo com mobilidade limitada devido a doença*
  - A dose irá depender da sua probabilidade para desenvolver um coágulo. Deverá administrar 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) de Inhixa por dia.
  - Se estiver para ser submetido a uma cirurgia, a primeira injeção será habitualmente administrada 2 horas ou 12 horas antes da cirurgia.
  - Se tem mobilidade reduzida devido a doença, normalmente receberá a dose de 4000 UI (40 mg) de Inhixa uma vez ao dia.
  - O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

- ❖ *Após ter tido um ataque cardíaco*

Inhixa pode ser utilizado em dois tipos diferentes de ataques cardíacos chamados STEMI (enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST) ou não-STEMI (NSTEMI). A quantidade de Inhixa a ser-lhe administrada depende da sua idade e do tipo de ataque cardíaco que sofreu.

Ataque cardíaco tipo NSTEMI:
- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir-lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver menos de 75 anos:
- A dose inicial de 3000 UI (30 mg) de Inhixa será dada através de uma injeção na sua veia.
- Ao mesmo tempo, irá receber Inhixa através de uma injeção debaixo da sua pele (injeção subcutânea). A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir-lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver 75 anos ou mais:
- A dose habitual é de 75 UI (0,75 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- A quantidade máxima de Inhixa administrada nas primeiras duas injeções é de 7500 UI (75 mg).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve receber Inhixa.

Para doentes submetidos a um procedimento conhecido por intervenção coronária percutânea (ICP):
Dependendo de quando foi a última administração de Inhixa, o seu médico poderá decidir dar-lhe uma dose adicional de Inhixa antes do procedimento ICP. Esta é administrada através de uma injeção na sua veia.

3. Parar a formação de coágulos sanguíneos no tubo da sua máquina de diálise
- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal.
- Inhixa é adicionado ao tubo que sai do seu corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise. Esta quantidade é habitualmente suficiente para uma sessão de 4 horas. No entanto, o seu médico poderá dar-lhe uma dose adicional entre 50 UI e 100 UI (0,5 a 1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, se for necessário.

<u>Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha</u>

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á

como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado debaixo da pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio éo ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

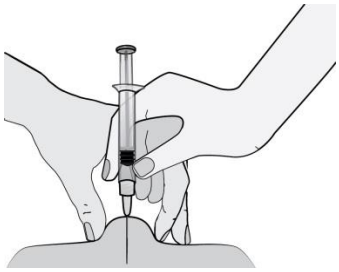
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetaro medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.

Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado debaixo da pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

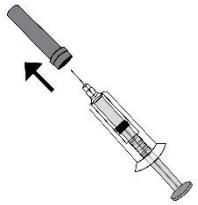
Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

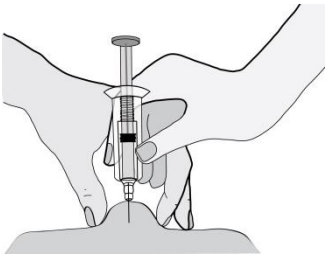


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

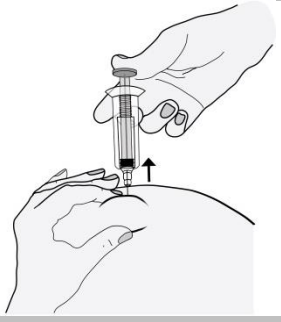
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetaro medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha UltraSafe Passive

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma proteção de agulha UltraSafe Passive, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdodo seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado debaixo da pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga , dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

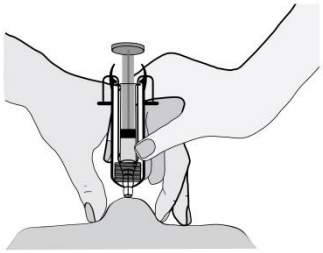
5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

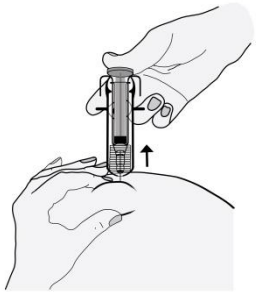
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá ij«njetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha com ativação manual

A sua seringa pré-cheia pode ter associada uma proteção da agulha com ativação manual, a fim de evitar
acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdodo seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado debaixo da pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

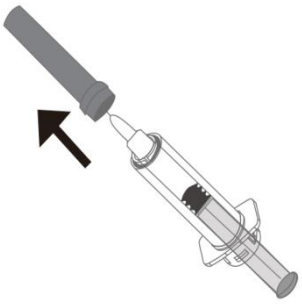
Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio
1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e

pronta a usar.

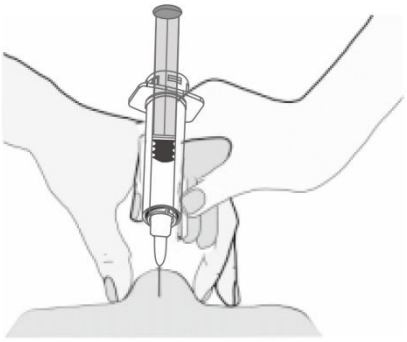


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

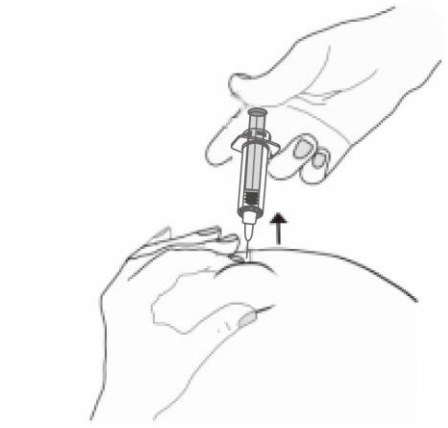
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

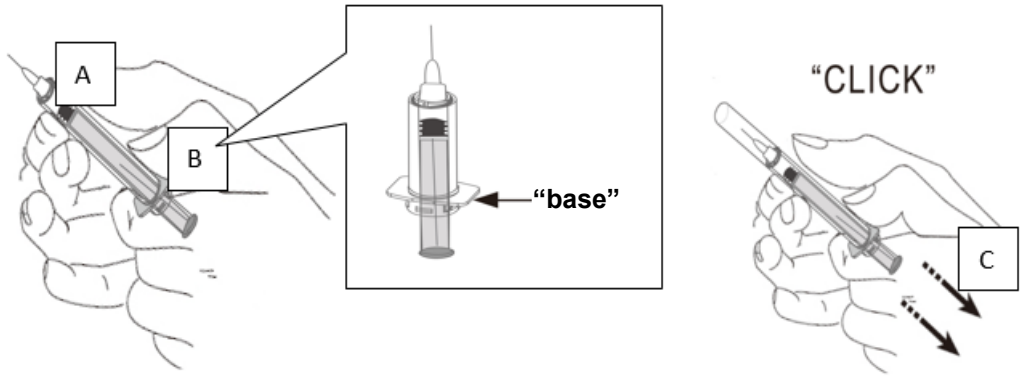
9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Segure firmemente o tubo da seringa com uma mão (A). Com a outra mão segure a base, "asas"

da seringa (B), e puxe a base até ouvir um clique (C). Agora a agulha usada está completamente protegida.



11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Mudança de terapêutica anticoagulante

- *Mudança de Inhixa para anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina)*
  O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve parar o Inhixa, de acordo com o resultado.

- *Mudança de medicamentos anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina) para Inhixa*
  Pare de tomar o antagonista da vitamina K. O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve começar o Inhixa, de acordo com o resultado.

- *Mudança de Inhixa para tratamento com anticoagulante oral de ação direta (p.e. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Pare de utilizar Inhixa. Começe a tomar o anticoagulante oral de ação direta entre 0-2 horas antes do momento em que deveria administrar a próxima injeção de Inhixa, depois continue como é normal.

- *Mudança de tratamento com anticoagulante oral de ação direta para Inhixa*
  Pare de tomar o anticoagulante oral de ação direta. Não comece o tratamento com Inhixa até 12 horas após a última dose do anticoagulante oral.

Se utilizar mais Inhixa do que deveria
Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de Inhixa, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente injetou ou engoliu Inhixa, leve-a ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Inhixa
Se se esqueceu de administrar uma dose a si próprio, administre-a assim que se lembrar. Não administre uma dose dupla no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de administrar. Manter um diário das administrações irá ajudá-lo a garantir que não se esquece de uma dose.

Se parar de utilizar Inhixa
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É importante para si que continue as injeções de Inhixa até o seu médico decidir parar a administração. Se parar de utilizar, podem formar-se coágulos sanguíneos, o que pode ser muito perigoso.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos anticoagulante (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), Inhixa pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver alguma situação hemorrágica que não pare por si só ou se apresentar sinais de hemorragia excessiva (fraqueza fora do normal, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável), consulte o seu médico imediatamente.
O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação ou mudar o seu medicamento.

Pare de utilizar Inhixa e fale imediatamente com um médico ou enfermeiro se sentir algum sinal de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, inchaço dos lábios, boca, garganta ou olhos).

Pare de utilizar enoxaparina e consulte imediatamente o médico se verificar algum dos seguintes sintomas:
- Erupção cutânea disseminada, vermelha e escamosa, com inchaços sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (pustulose generalizada exantemática aguda).

Deve informar o seu médico imediatamente
- Se tiver algum sinal de bloqueio de um vaso sanguíneo por um coágulo sanguíneo, tais como:
  - Dor semelhante a cãibra, vermelhidão, calor ou inchaço numa das pernas - estes são sintomas de trombose venosa profunda
  - Falta de ar, dor no peito, desmaio ou tosse com sangue - estes são sintomas de um embolismo pulmonar
- Se tem uma erupção dolorosa com manchas vermelhas escuras sob a pele que não desaparecem quando faz pressão sobre as mesmas.

O seu médico pode pedir-lhe que faça um exame de sangue para verificar a contagem de plaquetas.

Lista geral de possíveis efeitos indesejáveis:
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Hemorragia.
- Aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Ficar com pisaduras mais facilmente do que é normal. Isto acontece devido aos problemas sanguíneos com contagem de plaquetas baixa.
- Manchas cor-de-rosa na pele. Estas são mais prováveis de surgir na área em que injetou Inhixa.
- Erupção cutânea (urticária).
- Pele vermelha com comichão.
- Hematomas ou dor no local de injeção.
- Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos
- Contagem elevada de plaquetas no sangue.
- Dor de cabeça.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Dor de cabeça severa súbita. Isto pode ser um sinal de hemorragia no cérebro.
- Sensação de espasmos e inchaço no estômago. Pode ter uma hemorragia no seu estômago.
- Lesões vermelhas, extensas e irregulares na pele com ou sem bolhas.
- Irritação da pele (irritação local).

- Amarelecimento da sua pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Estes são sinais de um problema hepático.

Raros (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)
- Reação alérgica grave. Os sinais podem incluir: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos lábios, face, garganta ou língua.
- Aumento dos níveis de potássio no sangue. Isto é mais provável que aconteça em pessoas com problemas renais ou diabetes. O seu médico poderá verificar isso através de exames ao sangue.
- Aumento do número de células sanguíneas brancas chamadas eosinófilos no sangue. O seu médico poderá verificar isso fazendo um exame ao sangue.
- Queda de cabelo.
- Osteoporose (uma condição em que os ossos podem partir com mais facilidade) após uso prolongado.
- Formigueiro, dormência e fraqueza muscular, (em particular na parte inferior do corpo), quando for submetido a uma punção ou anestesia raquidiana.
- Perda do controlo da bexiga ou intestino (em que você não consiga controlar quando vai à casa de banho).
- Massa dura ou caroço no local de injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Inhixa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.
Após a diluição, a solução deve ser utilizada no prazo de 8 horas.

Não utilize este medicamento, se notar qualquer alteração visível na aparência da solução.

As seringas pré-cheias de Inhixa destinam-se apenas a administração de dose única. Elimine qualquer medicamento não utilizado.
Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Inhixa
- A substância ativa é enoxaparina sódica.
  Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 0,2 ml contém 2000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 4000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 0,6 ml contém 6000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 8000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

- O outro componente é água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Inhixa e conteúdo da embalagem
Inhixa 2000 UI (20 mg)/0,2 ml é 0,2 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno azul. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco, equipadas com um dispositivo UltraSafe Passive que protege de picadas com agulha.

Fornecido em embalagens com:
- 1, 2, 6, 10, 20 e 50 seringa(s) pré-cheia(s)
- 2, 6, 10, 20, 50 e 90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10 e 20 seringas pré-cheias com proteção manual de agulha
- 2 e 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

Inhixa 4000 UI (40 mg)/0,4 ml é 0,4 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno amarelo. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco, equipadas com um dispositivo UltraSafe Passive que protege de picadas com agulha.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 e 90 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 2, 6, 10, 20 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual da agulha
- 2 e 6 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

Inhixa 6000 UI (60 mg)/0,6 ml é 0,6 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno cor de laranja. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou

- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco, equipadas com um dispositivo UltraSafe Passive que protege de picadas com agulha.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual da agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

Inhixa 8000 UI (80 mg)/0,8 ml é 0,8 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno vermelho. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco,equipadas com um dispositivo UltraSafe Passive que protege de picadas com agulha.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual da agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com proteção de agulha UltraSafe Passive

Inhixa 10000 UI (100 mg)/1ml é 1 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno preto. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção ou proteção manual da agulha; ou
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, graduada, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em policarbonato branco, equipadas com um dispositivo UltraSafe Passive que protege de picadas com agulha.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 e 90 seringas pré-cheias
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 seringas pré-cheias com proteção de agulha
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 seringas pré-cheias com proteção manual da agulha
- 2 e 10 seringas pré-cheias com UltraSafe Passive proteção de agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

Fabricante
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsóvia
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável
Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável
enoxaparina sódica

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Inhixa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa
3. Como utilizarar Inhixa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inhixa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Inhixa e para que é utilizado

Inhixa contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Inhixa funciona de duas maneiras:
3) Impede que os coágulos sanguíneos existentes fiquem maiores. Isto ajuda o seu corpo a destruí-los e impede que lhe causem danos
4) Impede a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue.

Inhixa pode ser usado para:
- Tratar os coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
- Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:
  - Antes e após uma cirurgia
  - Quando tem uma doença aguda que implique um período de mobilidade limitada
  - Se já teve coágulos sanguíneos devido a cancro, para prevenir que se formem mais coagulo
  - Quando tem angina instável (uma condição que se verifica quando não chega sangue suficiente ao seu coração)
  - Após um ataque cardíaco
- Parar a formação de coágulos sanguíneos nos tubos da sua máquina de diálise (utilizado para pessoas com problemas renais graves).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa

Não utilize Inhixa
- Se tem alergia à enoxaparina sódica ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Os sinais de reação alérgica incluem: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos seus lábios, face, garganta ou língua.
- Se tem alergia à heparina ou a outras heparinas de baixo peso molecular como a nadroparina, tinzaparina ou dalteparina.

- Se teve uma reação à heparina que causou uma descida abruta no número das suas células intervenientes na coagulação (plaquetas) - esta reação é chamada trombocitopénia induzida pela heparina - nos últimos 100 dias ou se tem anticorpos contra a enoxaparina no seu sangue.
- Se tiver uma hemorragia grave ou uma condição com risco elevado de hemorragia (como as úlceras do estômago, cirurgia recente ao cérebro e aos olhos), incluindo acidente vascular cerebral (AVC) recente.
- Se estiver a utilizar Inhixa para tratar coágulos sanguíneos no seu corpo e for submetido a uma anestesia raquidiana ou epidural ou punção lombar nas próximas 24 horas.

Advertências e precauções
Inhixa não deve ser utilizado alternadamente com outros medicamentos que pertencem ao grupo das heparinas de baixo peso molecular. Isto é devido aos medicamentos não serem exatamente iguais e não terem a mesma atividade e instruções de utilização.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Inhixa se:
- alguma vez teve uma reação à heparina que causou uma diminuição severa no número de plaquetas
- vai receber anestesia raquidiana ou epidural ou uma punção lombar (ver Operações e Anestesias): deve ser respeitado um intervalo entre o uso de Inhixa e este procedimento.
- lhe foi colocada uma válvula cardíaca
- tem endocardite (uma infeção do revestimento interno do seu coração)
- tem história de úlcera gástrica
- teve recentemente um acidente vascular cerebral
- tem pressão arterial elevada
- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos seus olhos ou cérebro
- é idoso (mais de 65 anos) e especialmente se tiver mais de 75 anos
- tem problemas renais
- tem problemas de fígado
- tem baixo ou excesso de peso
- tem níveis elevados de potássio no sangue (isto pode ser verificado com análises ao sangue)
- está atualmente a tomar medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver a secção abaixo - Outros medicamentos e Inhixa).

Deve fazer análises sanguíneas antes de começar a utilizar este medicamento e periodicamente durante o uso do mesmo; estas são para verificar o nível de células intervenientes na coagulação (plaquetas) e potássio no seu sangue.

Crianças e adolescentes
A segurança e eficácia de Inhixa não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Inhixa
Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Varfarina – outro medicamento usado para diluir o sangue
- Ácido acetilsalicílico (também conhecido como aspirina ou AAS), clopidogrel ou outros medicamentos utilizados para parar a formação de coágulos sanguíneos (ver na secção 3, "Mudança da terapêutica anticoagulante")
- Injeções de dextrano - utilizadas como substituto do sangue
- Ibuprofeno, diclofenac, cetorolac e outros medicamentos conhecidos como anti-inflamatórios não-esteróides que são utilizados para tratar a dor e inchaço na artrite e outras doenças
- Prednisolona, dexametasona e outros medicamentos usados para tratar a asma, artrite reumatóide e outras doenças

- Medicamentos que aumentam o nível de potássio no sangue tais como os sais de potássio, diuréticos, alguns medicamentos para problemas cardíacos.

Cirurgias e Anestesias
Se estiver para ser submetido a uma punção lombar ou a uma cirurgia onde seja utilizada uma anestesia raquidiana ou epidural, informe o seu médico que está a utilizar Inhixa. Ver "Não Utilize Inhixa". Informe também o seu médico se tiver algum problema de coluna ou se foi submetido a uma cirurgia à coluna.

Gravidez e amamentação
Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.
Se está grávida e tem uma válvula cardíaca mecânica, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. O seu médico deve conversar consigo sobre este assunto.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Inhixa não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Rastreabilidade
É importante manter um registo do número de lote do seu Inhixa. Assim, de cada vez que recebe uma nova embalagem de Inhixa, tome nota da data e do número do lote (que está na caixa após Lot) e mantenha esta informação num local seguro.

Inhixa contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Inhixa

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento
- O seu médico ou enfermeiro irá normalmente dar-lhe Inhixa. Isto acontece porque o medicamento precisa de ser administrado através de uma injeção.
- Quando regressar a casa, poderá precisar de continuar a utilizar Inhixa e dá-lo a si mesmo (ver intruções abaixo sobre como fazê-lo).
- Inhixa é habitualmente administrado através de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).
- Inhixa pode ser administrado através de uma injeção na sua veia (intravenosa) após certos tipos de ataque cardíaco ou cirurgia.
- Inhixa pode ser adicionado ao tubo que sai do corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise.

Não injete Inhixa num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada
- O seu médico irá decidir qual a quantidade de Inhixa a ser administrada. A dose irá depender do motivo do uso do medicamento.
- Se tiver problemas de rins poderá receber uma quantidade menor de Inhixa.

1. Tratar coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
   - A dose usual é de 150 UI (1,5 mg) por cada quilograma do seu peso corporal uma vez por dia ou 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal duas vezes ao dia.
   - O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

2. Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:

- *Cirurgias ou períodos de tempo com mobilidade limitada devido a doença*
  - A dose irá depender da sua probabilidade para desenvolver um coágulo. Deverá administrar 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) de Inhixa por dia.
  - Se estiver para ser submetido a uma cirurgia a primeira injeção será habitualmente administrada 2 horas ou 12 horas antes da cirurgia.
  - Se tem mobilidade reduzida devido a doença, normalmente receberá a dose de 4000 UI (40 mg) de Inhixa uma vez ao dia.
  - O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

- *Após ter tido um ataque cardíaco*

INHIXA pode ser utilizado em dois tipos diferentes de ataques cardíacos chamados STEMI (enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST) ou não-STEMI (NSTEMI). A quantidade de Inhixa a ser-lhe administrada depende da sua idade e do tipo de ataque cardíaco que sofreu.

Ataque cardíaco tipo NSTEMI:

- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir -lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver menos de 75 anos:

- A dose inicial de 3000 UI (30 mg) de Inhixa será dada através de uma injeção na sua veia.
- Ao mesmo tempo irá receber Inhixa através de uma injeção debaixo da sua pele (injeção subcutânea). A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir-lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver 75 anos ou mais:

- A dose habitual é de 75 UI (0,75 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- A quantidade máxima de Inhixa administrada nas primeiras duas injeções é de 7500 UI (75 mg).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Para doentes submetidos a um procedimento conhecido por intervenção coronária percutânea (ICP):
Dependendo de quando foi a última administração de Inhixa, o seu médico poderá decidir dar-lhe uma dose adicional de Inhixa antes do procedimento ICP. Esta é administrada através de uma injeção na sua veia.

3. Parar a formação de coágulos sanguíneos no tubo da sua máquina de diálise

- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal.
- Inhixa é adicionado ao tubo que sai do seu corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise. Esta quantidade é habitualmente suficiente para uma sessão de 4 horas. No entanto, o seu médico poderá dar-lhe uma dose adicional entre 50 UI e 100 UI (0,5 a 1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, se for necessário.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia sem proteção de agulha

Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa

- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.

- Verifique se a seringa não está danificada e se líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado sob a pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.

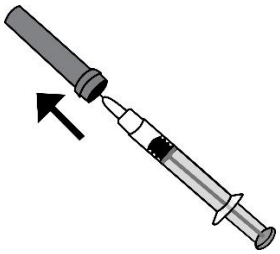
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.

3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

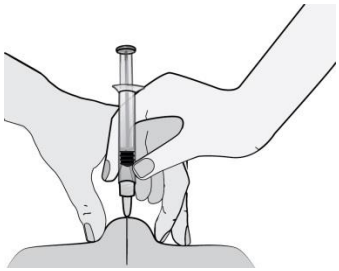


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

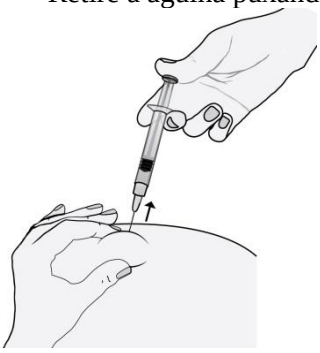
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu polegar. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo do seu abdómen. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora.



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Como administrar uma injeção de Inhixa a si próprio com uma seringa pré-cheia com proteção de agulha

A sua seringa pré-cheia pode ter associado uma de proteção de agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.
Se conseguir administrar este medicamento a si próprio, o seu médico ou enfermeiro demonstrar-lhe-á como fazê-lo. Não tente injetar-se a si próprio, se não tiver recebido formação sobre como fazê-lo. Se tiver dúvidas sobre o que deve fazer, fale com o seu médico ou enfermeiro de imediato.

Antes de se injetar com Inhixa
- Verifique o prazo de validade do medicamento. Não utilize se o prazo de validade já tiver expirado.
- Verifique se a seringa não está danificada e se o líquido no interior é límpido. Se alguma destas situações não se verificar, utilize outra seringa.
- Não utilize este medicamento, se notar alguma alteração na sua aparência.
- Certifique-se de que sabe qual a dose que vai injetar.
- Verifique se a última injeção causou vermelhidão, alteração na cor da pele, inchaço, sangramento ou se a zona ainda está dorida. Em caso afirmativo, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Decida onde vai injetar o medicamento. Alterne sempre o local da injeção, do lado direito para o lado esquerdo do seu abdómen (barriga). Este medicamento deve ser injetado debaixo da pele no seu abdómen, mas não muito perto do umbigo nem de qualquer tecido danificado (pelo menos, a 5 cm de cada uma destas zonas).
- A seringa pré-cheia destina-se apenas a uso único.

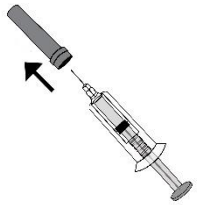
Instruções sobre como injetar Inhixa a si próprio

1) Lave as mãos e a futura zona da injeção com água e sabão. Seque-as.
2) Sente-se ou deite-se numa posição confortável, para que esteja descontraído. Certifique-se de que consegue ver o local da injeção. Numa espreguiçadeira, cadeira reclinável ou cama com almofadas de apoio é o ideal.
3) Escolha uma zona no lado direito ou esquerdo da sua barriga. Esta zona deve estar afastada, pelo menos, 5 cm do seu umbigo e localizada mais para a lateral.

Lembre-se: Não se injete a menos de 5 cm do umbigo ou na zona circundante de lesões ou hematomas existentes. Alterne o local de injeção entre o lado esquerdo e direito da sua barriga, dependendo do local da sua última injeção.

4) Retire da caixa o blister de plástico que contém a seringa pré-cheia, Abra o blister e retire a seringa pré-cheia.

5) Retire cuidadosamente a rolha da agulha da seringa. Elimine a rolha. A seringa está pré-cheia e pronta a usar.

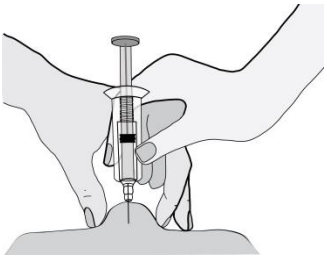


Não pressione o êmbolo antes de se injetar. Depois de ter removido a rolha, não deixe a agulha tocar em nada. Isto visa manter a agulha limpa (estéril).

6) Segure na seringa com a mão com que escreve (como se fosse um lápis) e com a outra mão, agarre suavemente numa zona limpa da sua barriga com o seu indicador e polegar de modo, a formar uma prega na pele.

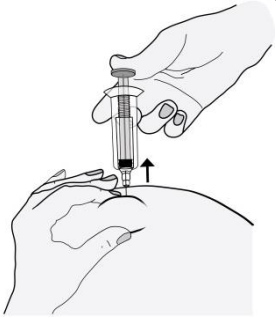
Certifique-se de que **mantém a prega de pele até ao fim da injeção.**

7) Segure na seringa de maneira a que a agulha aponte para baixo (na vertical, num ângulo de 90º). Introduza a agulha toda na prega de pele.



8) Pressione o êmbolo para baixo com o seu indicador. Isto irá injetar o medicamento para o tecido adiposo da sua barriga. Certifique-se de que mantém a prega de pele até ao fim da injeção

9) Retire a agulha puxando para fora. Não liberte a pressão do êmbolo!



Para evitar hematomas, não esfregue o local da injeção depois de se ter injetado.

10) Depois de ter aplicado a injeção empurre fortemente o pistão da seringa. A proteção de agulha na forma de cilindro plástico colocar-se-á automaticamente sobre a agulha, cobrindo-a inteiramente.

11) Coloque a seringa usada no contentor para objetos perfurantes. Feche bem a rolha do contentor e coloque-o fora do alcance das crianças.

Quando o contentor estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico. Não o coloque no lixo doméstico.

Mudança de terapêutica anticoagulante

- *Mudança de Inhixa para anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina)*
  O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve parar o Inhixa, de acordo com o resultado.

- *Mudança de medicamentos anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina) para Inhixa*
  Pare de tomar o antagonista da vitamina K. O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve começar o Inhixa, de acordo com o resultado.

- *Mudança de Inhixa para tratamento com anticoagulante oral de ação direta (p.e. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Pare de autilizar Inhixa. Começe a tomar o anticoagulante oral de ação direta entre 0-2 horas antes do momento em que deveria administrar a próxima injeção, depois continue como é normal.

- *Mudança de tratamento com anticoagulante oral de ação direta para Inhixa*
  Pare de tomar o anticoagulante oral de ação direta. Não comece o tratamento com Inhixa até 12 horas após a última dose do anticoagulante oral.

Se utilizar mais Inhixa do que deveria
Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de Inhixa, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente injetou ou engoliu Inhixa, leve-a ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Inhixa
Se se esqueceu de administrar uma dose a si próprio, administre-a assim que se lembrar. Não administre uma dose dupla no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de administrar. Manter um diário das administrações irá ajudá-lo a garantir que não se esquece de uma dose.

Se parar de utilizar Inhixa
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É importante para si que continue as injeções de Inhixa até o seu médico decidir parar a administração. Se parar de utilizar, podem formar-se coágulos sanguíneos o que pode ser muito perigoso.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Inhixa pode provocar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Como outros medicamentos anticoagulantes (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), Inhixa pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver alguma hemorragia que não pare por si só ou se apresentar sinais de hemorragia excessiva (fraqueza fora do normal, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável), consulte o seu médico imediatamente.
O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação ou mudar o seu medicamento.

Pare de utilizar Inhixa e fale imediatamente com um médico ou enfermeiro se sentir algum sinal de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, inchaço dos lábios, boca, garganta ou olhos).

Pare de utilizar enoxaparina e consulte imediatamente o médico se verificar algum dos seguintes sintomas:
- Erupção cutânea disseminada, vermelha e escamosa, com inchaços sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (pustulose generalizada exantemática aguda).

Deve informar o seu médico imediatamente
- Se tiver algum sinal de bloqueio de um vaso sanguíneo por um coágulo sanguíneo, tais como:
  - Dor semelhante a cãibra, vermelhidão, calor ou inchaço numa das pernas - estes são sintomas de trombose venosa profunda
  - Falta de ar, dor no peito, desmaio ou tosse com sangue - estes são sintomas de um embolismo pulmonar
- Se tem uma erupção dolorosa com manchas vermelhas escuras sob a pele que não desaparecem quando faz pressão sobre as mesmas.

O seu médico pode pedir-lhe que faça um exame de sangue para verificar a contagem de plaquetas.

Lista geral de possíveis efeitos indesejáveis:
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Hemorragia.
- Aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Ficar com pisaduras mais facilmente do que é normal. Isto acontece devido aos problemas sanguíneos com contagem de plaquetas baixa.
- Manchas cor-de-rosa na pele. Estas são mais prováveis de surgir na área em que injetou Inhixa.
- Erupção cutânea (urticária).
- Pele vermelha com comichão.
- Hematomas ou dor no local de injeção.
- Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos
- Contagem elevada de plaquetas no sangue.
- Dor de cabeça.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Dor de cabeça severa súbita. Isto pode ser um sinal de hemorragia no cerébro.
- Sensação de espasmos e inchaço no estômago. Pode ter uma hemorragia no seu estômago.
- Lesões vermelhas, extensas e irregulares na pele com ou sem bolhas.
- Irritação da pele (irritação local).
- Amarelecimento da sua pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Estes são sinais de problema hepático.

Raros (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Reação alérgica grave. Os sinais podem incluir: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos lábios, face, garganta ou língua.
- Aumento dos níveis de potássio no sangue. Isto é mais provável que aconteça em pessoas com problemas renais ou diabetes. O seu médico poderá verificar isso através de exames ao sangue.
- Aumento do número de células sanguíneas brancas chamadas eosinófilos no sangue. O seu médico poderá verificar isso fazendo um exame ao sangue.
- Queda de cabelo.
- Osteoporose (uma condição em que os ossos podem partir com mais facilidade) após uso prolongado.
- Formigueiro, dormência e fraqueza muscular, (em particular na parte inferior do corpo), quando for submetido a uma punção ou anestesia raquidiana.
- Perda do controlo da bexiga ou intestino (em que você não consiga controlar quando vai à casa de banho).
- Massa dura ou caroço no local de injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Inhixa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.
Após a diluição, a solução deve ser utilizada no prazo de 8 horas.

Não utilize este medicamento, se notar qualquer alteração visível na aparência da solução.

As seringas pré-cheias de Inhixa destinam-se apenas a administração de doses únicas. Elimine qualquer medicamento não utilizado.
Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Inhixa

- A substância ativa é enoxaparina sódica.
  Cada ml contém 15000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 12000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica.
  Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 15000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica.
- O outro componente é água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Inhixa e conteúdo da embalagem
Inhixa 12000 UI (120 mg)/0,8 ml é 0,8 ml de solução em:

- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha

com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno roxo. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 10 e 30 seringas pré-cheias
- 10 e 30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

Inhixa 15000 UI (150 mg)/1 ml é 1 ml de solução em:
- seringa de vidro neutro de tipo I incolor e transparente, com agulha fixa e proteção de agulha com rolha de borracha de clorobutilo e um êmbolo em polipropileno azul escuro. As seringas podem ser equipadas adicionalmente com um dispositivo que protege de picadas com agulha após a injeção.

Fornecido em embalagens com:
- 2, 10 e 30 seringas pré-cheias
- 10 e 30 seringas pré-cheias com proteção de agulha

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

Fabricante
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsóvia
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Inhixa 30000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável em recipiente multidose
Inhixa 50000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável em recipiente multidose
Inhixa 100000 UI (1000 mg)/10 ml solução injetável em recipiente multidose
enoxaparina sódica

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Inhixa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa
3. Como utilizar Inhixa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inhixa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Inhixa e para que é utilizado

Inhixa contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

Inhixa funciona de duas maneiras:
1) Impede que os coágulos sanguíneos existentes fiquem maiores. Isto ajuda o seu corpo a destruí-los e impede que lhe causem danos
2) Impede a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue.

Inhixa pode ser usado para:
- Tratar os coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
- Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:
  - Antes e após uma cirurgia
  - Quando tem uma doença aguda que implique um período de mobilidade limitada
  - Se já teve coágulos sanguíneos devido a cancro, para prevenir que se formem mais coagulo
  - Quando tem angina instável (uma condição que se verifica quando não chega sangue suficiente ao seu coração)
  - Após um ataque cardíaco

  Parar a formação de coágulos sanguíneos nos tubos da sua máquina de diálise (utilizado para pessoas com problemas renais graves).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Inhixa

Não utilize Inhixa
- se tem alergia à enoxaparina sódica ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Os sinais de reação alérgica incluem: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos seus lábios, face, garganta ou língua

- se tem alergia à heparina ou a outras heparinas de baixo peso molecular como a nadroparina, tinzaparina ou dalteparina
- se teve uma reação à heparina que causou uma descida abruta no número das suas células intervenientes na coagulação (plaquetas) - esta reação é chamada trombocitopénia induzida pela heparina - nos últimos 100 dias ou se tem anticorpos contra a enoxaparina no seu sangue
- se tiver uma hemorragia grave ou uma condição com risco elevado de hemorragia (como as úlceras do estômago, cirurgia recente ao cérebro e aos olhos), incluindo acidente vascular cerebral (AVC) recente
- se estiver a utilizar Inhixa para tratar coágulos sanguíneos no seu corpo e for submetido a uma anestesia raquidiana ou epidural ou punção lombar nas próximas 24 horas
- se o doente for prematuro ou recém-nascido até 1 mês de idade devido ao risco de toxicidade grave incluindo perturbações respiratórias ("síndrome de gasping").

Advertências e precauções
Inhixa não deve ser utilizado alternadamente com outros medicamentos que pertencem ao grupo das heparinas de baixo peso molecular. Isto é devido aos medicamentos não serem exatamente iguais e não terem a mesma atividade e instruções de utilização.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Inhixa se:
- alguma vez teve uma reação à heparina que causou uma diminuição severa no número de plaquetas
- vai receber anestesia raquidiana ou epidural ou uma punção lombar (ver "Operações e Anestesias"): deve ser respeitado um intervalo entre o uso de Inhixa e este procedimento.
- lhe foi colocada uma válvula cardíaca
- tem endocardite (uma infeção do revestimento interno do seu coração)
- tem história de úlcera gástrica
- teve recentemente um acidente vascular cerebral
- tem pressão arterial elevada
- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos seus olhos ou cérebro
- é idoso (mais de 65 anos) e especialmente se tiver mais de 75 anos
- tem problemas renais
- tem problemas de fígado
- tem baixo ou excesso de peso
- tem níveis elevados de potássio no sangue (isto pode ser verificado com análises ao sangue)
- está atualmente a tomar medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver abaixo a secção – "Outros medicamentos e Inhixa").

Deve fazer análises sanguíneas antes de começar a utilizar este medicamento e periodicamente durante o uso do mesmo; estas são para verificar o nível de células intervenientes na coagulação (plaquetas) e potássio no seu sangue.

Crianças e adolescentes
A segurança e eficácia de Inhixa não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Inhixa
Informe o seu médico, farmacêutico ou enferemeiro, se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.
- Varfarina – outro medicamento usado para diluir o sangue
- Ácido acetilsalicílico (também conhecido como aspirina ou AAS), clopidogrel ou outros medicamentos utilizados para parar a formação de coágulos sanguíneos (ver também na secção 3, "Mudança de terapêutica anticoagulante")
- Injeções de dextrano - utilizadas como substituto do sangue
- Ibuprofeno, diclofenac, cetorolac e outros medicamentos conhecidos como anti-inflamatórios não-esteróides que são utilizados para tratar a dor e inchaço na artrite e outras doenças

- Prednisolona, dexametasona e outros medicamentos usados para tratar a asma, artrite reumatóide e outras doenças
- Medicamentos que aumentam o nível de potássio no sangue tais como os sais de potássio, diuréticos, alguns medicamentos para problemas cardíacos.

Cirurgias e Anestesias
Se estiver para ser submetido a uma punção lombar ou a uma cirurgia onde seja utilizada uma anestesia raquidiana ou epidural, informe o seu médico que está a utilizar Inhixa. Ver secção "Não utilize Inhixa". Informe também o seu médico se tiver algum problema de coluna ou se foi submetido a uma cirurgia à coluna.

Gravidez e amamentação
Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.
Se está grávida e tem uma válvula cardíaca mecânica, pode ter um aumento do risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos. O seu médico deve conversar consigo sobre este assunto.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Inhixa não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Rastreabilidade
É importante manter um registo do número de lote do seu Inhixa. Assim, de cada vez que recebe uma nova embalagem de Inhixa, tome nota da data e do número do lote (que está na caixa após Lot) e mantenha esta informação num local seguro.

Inhixa contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose da dose recomendada ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Inhixa
Inhixa contém álcool benzílico (45 mg/3ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). O álcool benzílico pode provocar reações alérgicas.

O álcool benzílico foi associado ao risco de efeitos secundários graves incluindo complicações respiratórias em crianças (“síndrome de gasping”).

Não administrar a recém-nascidos (até 4 semanas de idade), exceto quando recomendado pelo seu médico. Não utilizar durante mais de uma semana em crianças (com menos de 3 anos de idade), exceto quando aconselhando pelo seu médico ou farmacêutico.

Peça orientações ao seu médico ou farmacêutico se tiver doença no fígado ou nos rins, em caso de gravidez ou em fase de amamentação. Isto porque grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular no seu corpo e causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

3. Como utilizar Inhixa

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento
- O seu médico ou enfermeiro irá normalmente dar-lhe Inhixa. Isto acontece porque o medicamento precisa de ser administrado através de uma injeção.

- Quando regressar a casa, poderá precisar de continuar a utilizar Inhixa e dá-lo a si mesmo.
- Inhixa é habitualmente administrado através de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).
- Inhixa pode ser administrado através de uma injeção na sua veia (intravenosa) após certos tipos de ataque cardíaco ou cirurgia.
- Inhixa pode ser adicionado ao tubo que sai do corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise.

Não injete Inhixa num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada
- O seu médico irá decidir qual a quantidade de Inhixa a ser administrada. A dose irá depender do motivo do uso do medicamento.
- Se tiver problemas de rins poderá receber uma quantidade menor de Inhixa.

1. Tratar coágulos sanguíneos que existem no seu sangue
- A dose usual é de 150 UI (1,5 mg) por cada quilograma do seu peso corporal uma vez por dia ou 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal duas vezes ao dia.
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

2. Parar a formação de coágulos sanguíneos no seu sangue nas seguintes situações:
Cirurgias ou períodos de tempo com mobilidade limitada devido a doença
- A dose irá depender da sua probabilidade para desenvolver um coágulo. Deverá administrar 2000 UI (20 mg) ou 4000 UI (40 mg) de Inhixa por dia.
- Se estiver para ser submetido a uma cirurgia a primeira injeção será habitualmente administrada 2 horas ou 12 horas antes da cirurgia.
- Se tem mobilidade reduzida devido a doença, normalmente receberá a dose de 4000 UI (40 mg) de Inhixa uma vez ao dia.
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Após ter tido um ataque cardíaco
Inhixa pode ser utilizado em dois tipos diferentes de ataques cardíacos chamados STEMI (enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST) ou não-STEMI (NSTEMI). A quantidade de Inhixa a ser-lhe administrada depende da sua idade e do tipo de ataque cardíaco que sofreu.

Ataque cardíaco tipo NSTEMI:
- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir-lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver menos de 75 anos:
- A dose inicial de 3000 UI (30 mg) de Inhixa será dada através de uma injeção na veia.
- Ao mesmo tempo irá receber Inhixa através de uma injeção debaixo da sua pele (injeção subcutânea). A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- O seu médico irá pedir-lhe que tome também ácido acetilsalicílico (aspirina).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve utilizar Inhixa.

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver 75 anos ou mais:
- A dose habitual é de 75 UI (0,75 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, a cada 12 horas.
- A quantidade máxima de Inhixa administrada nas primeiras duas injeções é de 7500 UI (75 mg).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve receber Inhixa.

Para doentes submetidos a um procedimento conhecido por intervenção coronária percutânea (ICP): Dependendo de quando foi a última administração de Inhixa, o seu médico poderá decidir dar-lhe uma dose adicional de Inhixa antes do procedimento ICP. Esta é administrada através de uma injeção na sua veia.

3. Parar a formação de coágulos sanguíneos no tubo da sua máquina de diálise
- A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal.
- Inhixa é adicionado ao tubo que sai do seu corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise. Esta quantidade é habitualmente suficiente para uma sessão de 4 horas. No entanto, o seu médico poderá dar-lhe uma dose adicional entre 50 UI e 100 UI (0,5 a 1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal, se for necessário.

Mudança de terapêutica anticoagulante
Mudança de Inhixa para anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina)
O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve parar o Inhixa, de acordo com o resultado.

Mudança de medicamentos anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina) para Inhixa
Pare de tomar o antagonista da vitamina K. O seu médico irá pedir-lhe que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve começar o Inhixa, de acordo com o resultado.

Mudança de Inhixa para tratamento com anticoagulante oral de ação direta (p.e. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)
Pare de utilizar Inhixa. Começe a tomar o anticoagulante oral de ação direta entre 0-2 horas antes do momento em que deveria administrar a próxima injeção, depois continue como é normal.

Mudança de tratamento com anticoagulante oral de ação direta para Inhixa
Pare de tomar o anticoagulante oral de ação direta. Não comece o tratamento com Inhixa até 12 horas após a última dose do anticoagulante oral.

Se utilizar mais Inhixa do que deveria
Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de Inhixa, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente injetou ou engoliu Inhixa, leve-a ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Inhixa
Se se esqueceu de administrar uma dose a si próprio, administre-a assim que se lembrar. Não administre uma dose dupla no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de administrar. Manter um diário das administrações irá ajudá-lo a garantir que não se esquece de uma dose.

Se parar de utilizar Inhixa
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É importante para si que continue as injeções de Inhixa até o seu médico decidir parar a administração. Se parar de utilizar, podem formar-se coágulos sanguíneos o que pode ser muito perigoso.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, apesar de nem todos os registarem.

Como outros medicamentos anticoagulantes (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), Inhixa pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver alguma hemorragia que não pare por si só ou se apresentar sinais de hemorragia excessiva (fraqueza fora do normal, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável), consulte o seu médico imediatamente.

O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação ou mudar o seu medicamento.

Pare de utilizar Inhixa e fale imediatamente com um médico ou enfermeiro se sentir algum sinal de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, inchaço dos lábios, boca, garganta ou olhos).

Pare de utilizar enoxaparina e consulte imediatamente o médico se verificar algum dos seguintes sintomas:
- Erupção cutânea disseminada, vermelha e escamosa, com inchaços sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (pustulose generalizada exantemática aguda).

Deve informar o seu médico imediatamente
- se tiver algum sinal de bloqueio de um vaso sanguíneo por um coágulo sanguíneo, tais como:
    - Dor semelhante a cãibra, vermelhidão, calor ou inchaço numa das pernas - estes são sintomas de trombose venosa profunda
    - Falta de ar, dor no peito, desmaio ou tosse com sangue - estes são sintomas de um embolismo pulmonar
- se tem uma erupção dolorosa com manchas vermelhas escuras sob a pele que não desaparecem quando faz pressão sobre as mesmas.

O seu médico pode pedir-lhe que faça um exame de sangue para verificar a contagem de plaquetas.

Lista geral de possíveis efeitos indesejáveis:
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Hemorragia.
- Aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Ficar com pisaduras mais facilmente do que é normal. Isto acontece devido aos problemas sanguíneos com contagem de plaquetas baixa.
- Manchas cor-de-rosa na pele. Estas são mais prováveis de surgir na área em que injetou Inhixa.
- Erupção cutânea (urticária).
- Pele vermelha com comichão.
- Hematomas ou dor no local de injeção.
- Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos
- Contagem elevada de plaquetas no sangue.
- Dor de cabeça.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Dor de cabeça severa súbita. Isto pode ser um sinal de hemorragia no cerébro.
- Sensação de espasmos e inchaço no estômago. Pode ter uma hemorragia no seu estômago.
- Marcas vermelhas, extensas e irregulares na pele com ou sem bolhas.
- Irritação da pele (irritação local).
- Aamarelecimento da sua pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Estes são sinais de um problema hepático.

Raros (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)
- Reação alérgica grave. Os sinais podem incluir: erupções cutâneas, problemas de deglutição ou de respiração, inchaço dos lábios, face, garganta ou língua.
- Aumento dos níveis de potássio no sangue. Isto é mais provável que aconteça em pessoas com problemas renais ou diabetes. O seu médico poderá verificar isso através de exames ao sangue.
- Aumento do número de células sanguíneas brancas chamadas eosinófilos no sangue. O seu médico poderá verificar isso fazendo um exame ao sangue.
- Queda de cabelo.

- Osteoporose (uma condição em que os ossos podem partir com mais facilidade) após uso prolongado.
- Formigueiro, dormência e fraqueza muscular, (em particular na parte inferior do corpo), quando for submetido a uma punção ou anestesia raquidiana.
- Perda do controlo da bexiga ou intestino (em que você não consiga controlar quando vai à casa de banho).
- Massa dura ou caroço no local de injeção.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Inhixa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25°C. Não congelar.

Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 28 dias a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 28 dias a uma temperatura inferior a 25º C. Outros tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 8 horas a 25ºC. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não utilize este medicamento, se notar qualquer alteração visível na aparência da solução.

Elimine qualquer medicamento não utilizado.
Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Inhixa
- A substância ativa é enoxaparina sódica.
  Cada ml contém 10000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.
  Uma ampola (3,0 ml) contém 30000 UI (300 mg) de enoxaparina sódica.
  Uma ampola (5,0 ml) contém 50000 UI (500 mg) de enoxaparaina sódica.
  Uma ampola (10,0 ml) contém 100000 UI (1000 mg) de enoxaparaina sódica.
- Os outros componentes são o álcool benzílico (ver secção 2) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Inhixa e conteúdo da embalagem

3 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro de tipo I incolor e transparente, selado com proteção de agulha com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico cinzenta numa caixa de cartão.

Fornecido em embalagens com 1 frasco para injetável.

5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro de tipo I incolor e transparente, selado com proteção de agulha com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico cinzenta numa caixa de cartão.

Fornecido em embalagens com 5 frascos para injetável.

10 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro de tipo I incolor e transparente, selado com proteção de agulha com rolha de borracha e tampa de alumínio-plástico cinzenta numa caixa de cartão.

Fornecido em embalagens com 1 ou 5 frascos para injetável. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amesterdão
Países Baixos

Fabricante
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsóvia
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.