

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DE CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

10. 000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável:

- LOVENOX (e nomes associados) 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável

- LOVENOX (e nomes associados) 30 000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 50 000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 100 000 UI (1.000 mg)/10 ml solução injetável

15 000 UI/ml (150 mg/ml) solução injetável:

- LOVENOX (e nomes associados) 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável
- LOVENOX (e nomes associados) 15 000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável

Seringas pré-cheias:

2 000 UI (20 mg)/0,2 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 2 000 UI anti-Xa (equivalente a 20 mg) em 0,2 ml de água para injetáveis.

4 000 UI (40 mg)/0,4 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 4 000 UI anti-Xa (equivalente a 40 mg) em 0,4 ml de água para injetáveis.

6 000 UI (60 mg)/0,6 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 6 000 UI anti-Xa (equivalente a 60 mg) em 0,6 ml de água para injetáveis.

8 000 UI (80 mg)/0,8 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 8 000 UI anti-Xa (equivalente a 80 mg) em 0,8 ml de água para injetáveis.

10 000 UI (100 mg)/1,0 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 10 000 UI anti-Xa (equivalente a 100 mg) em 1,0 ml de água para injetáveis.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Ampolas:

10 000 UI (100 mg)/1,0 ml

Cada ampola contém enoxaparina sódica 10 000 UI anti-Xa (equivalente a 100 mg) em 1,0 ml de água para injetáveis.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Frasco multidose:

30 000 UI (300 mg)/3 ml

Um frasco contém enoxaparina sódica 30 000 UI anti-Xa (equivalente a 300 mg) + 45 mg de álcool benzílico em 3,0 ml de água para injetáveis.

50 000 UI (500 mg)/5 ml

Um frasco contém enoxaparina sódica 50 000 UI anti-Xa (equivalente a 500 mg) + 75 mg de álcool benzílico em 5,0 ml de água para injetáveis.

100 000 UI (1000 mg)/10 ml

Um frasco contém enoxaparina sódica 100 000 UI anti-Xa (equivalente a 1000 mg) + 150 mg de álcool benzílico em 10,0 ml de água para injetáveis.

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

15 000 UI/ml (150 mg/ml) solução injectável

Seringas pré-cheias:

12 000 UI (120 mg)/0,8 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 12 000 UI anti-Xa (equivalente a 120 mg) em 0,8 ml de água para injetáveis.

15 000 UI (150 mg)/1,0 ml

Cada seringa pré-cheia contém enoxaparina sódica 15 000 UI anti-Xa (equivalente a 150 mg) em 1,0 ml de água para injetáveis.

Para a 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.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LOVENOX (e nomes associados) 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.

- Prevenção da formação de trombos na circulação extracorporeal 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 2 000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2 000 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 4 000 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 4 000 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).

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 (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 3 000 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 10 000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalicílico 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.
 - o Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
 - o 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).

População pediátrica

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

Frascos multidose que contêm álcool benzílico

LOVENOX (e nomes associados) contém álcool benzílico e não deve ser utilizado em recém-nascidos ou bebês prematuros (ver secção 4.3).

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 7.500 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]):

<u>Indicação</u>	<u>Posologia</u>
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2 000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3.000 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

LOVENOX (e nomes associados) não deve ser administrado por via intramuscular.

A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento da angina instável e do NSTEMI.

- O tratamento do STEMI agudo, deve ser iniciado com um único bólus IV seguido de imediato de uma injeção SC.
- É administrada pelo ramo arterial do circuito de hemodiálise para prevenir a formação de trombos na circulação extracorporal durante a 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 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.

Não expelir a bolha de ar da seringa antes da injeção para evitar a perda de medicamento quando se utilizam as seringas pré-cheias. Quando a quantidade de medicamento a ser injetada tem de ser ajustada baseada no peso corporal do doente, 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. Não se deve friccionar o local da injeção 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 instruções 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.

- Técnica de administração em bólus IV (unicamente para o STEMI agudo):

Para STEMI agudo, o tratamento deve ser iniciado com uma única injeção 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 sódica 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 salina ou de dextrose, de forma a

limpar a porta de entrada do medicamento. A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução salina (0,9%) ou dextrose a 5% em água.

o Bólus inicial de 3 000 UI (30 mg)

Para o bólus inicial de 3 000 UI (30 mg), usando uma seringa pré-cheia graduada de enoxaparina sódica, retire o volume em excesso para ficar com apenas 3 000 UI (30 mg) na seringa. A dose de 3 000 UI (30 mg) pode ser administrada diretamente no acesso IV.

o 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 6 000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, é recomendado usar um saco de infusão de 50 ml (por exemplo, usando solução salina normal (0,9%) ou 5% dextrose em água) tal como descrito:

Retire 30 ml do saco de infusão com uma seringa e rejeite o líquido. Injete o conteúdo da seringa pré-cheia de 6 000 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 extracorporeal 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 trombocitopenia 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 gastrointestinal, 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 intracerebrais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver secção 4.4).

Frascos multidose que contêm álcool benzílico

- Hipersensibilidade ao álcool benzílico;
- Devido ao teor do álcool benzílico (ver secção 6.1), a formulação em frasco multidose de enoxaparina sódica não deve ser utilizada em recém-nascidos ou bebés prematuros (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

• 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 trombocitopenia 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*

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 4 000 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 infecciosa aguda*

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infecciosas 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 monitorização 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 extracorporeal 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.

- *Rastreabilidade*

As HBPMs são medicamentos biológicos. Com o objetivo de aumentar a rastreabilidade da HBPM é recomendado que o profissional de saúde registre o nome comercial e número do lote do produto administrado no ficheiro do doente.

Frascos multidose que contêm álcool benzílico

- *Álcool benzílico*

A administração a recém-nascidos de medicamentos contendo álcool benzílico como conservante tem sido associada ao "síndrome de respiração entrecortada" (ver secção 4.3). O álcool benzílico pode ainda causar reações tóxicas e reações anafilactóides em crianças até 3 anos de idade.

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 cetoarolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução:

Os medicamentos seguintes 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 sistêmicos.

- *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, trombocitopenia e osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protéticas (ver secção 4.4).

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

Frascos multidoses que contêm álcool benzílico

Como o álcool benzílico pode atravessar a placenta, é recomendado usar 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. LOVENOX (e nomes associados) 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 15 000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1 776 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1 169 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, 1 578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10 176 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 4 000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de trombose venosa profunda após 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, trombocitopenia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Tabela 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ 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*, trombocitopenia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopenia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquemia dos membros (ver secção 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: Alopecia*
- 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.

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 intracraniana 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 de doentes com angina instável e enfarte do	Tratamento de doentes com STEMI agudo

				miocárdio sem onda Q	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

^a: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopénia ou trombocitose

Classificação de sistema de órgãos	Profilaxia em doentes cirúrgicos	Profilaxia em doentes não cirúrgicos	Tratamento de doentes com TVP com ou sem EP	Tratamento de doentes com angina de peito instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Muito frequente:</i> Trombocitose^β <i>Frequente:</i> Trombocitopénia	<i>Pouco frequente:</i> Trombocitopénia	<i>Muito frequente:</i> Trombocitose^β <i>Frequente:</i> Trombocitopénia	<i>Pouco frequente:</i> Trombocitopénia	<i>Frequente:</i> Trombocitose^β Trombocitopénia <i>Muito raro:</i> 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).

Frascos multidose que contêm álcool benzílico:

A administração de medicamentos com álcool benzílico como conservante em recém-nascidos prematuros tem sido associada ao "síndrome de respiração entrecortada" fatal (ver secção 4.3). O álcool benzílico pode ainda causar reações tóxicas e anafilactóides em bebés e crianças com mais de 3 anos de idade (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 de reporte nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem acidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporeal 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 das heparinas, código ATC: B01AB05

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. O fármaco ativo 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 sódica 4 000 UI (40 mg) SC,

foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 (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 enoxaparina 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 4.000 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 sódica 4 000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 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 multicentrico, 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 (4 000 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 2 000 UI (20 mg) ou 4 000 UI (40 mg) administrada 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 4 000 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 2 000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4 000 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 início do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4 000 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 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4 000 UI (40 mg).

Tratamento da trombose venosa profunda 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 SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5 000 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	Enoxaparina sódica 100 UI/kg (1 mg/kg) SC duas	Terapêutica IV com Heparina ajustada por TTPa
--	---	---	--

	n (%)	vezes ao dia n (%)	
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 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 3 000 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 do ensaio 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 do ensaio.

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 intracraniana, (uma medição 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 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 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 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), respectivamente.

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 4 000 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, respectivamente. 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, respectivamente.

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 dessulfatação 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).

Doentes com compromisso hepático

Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4 000 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.

Doentes com 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 4 000 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 4 000 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 nenhuma interação 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 efeitos adversos 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

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC

Este medicamento não deve ser misturado com outros produtos.

Injeção IV (Bólus) (apenas para a indicação de STEMI agudo):

A enoxaparina sódica pode ser administrada em segurança com uma solução salina normal (0,9%) ou 5 % de dextrose em água (ver secção 4.2).

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INTRUÇÕES PARA O USO: SERINGAS PRÉ-CHEIAS

[A ser completado nacionalmente]

Todos os resíduos do medicamento ou materiais de desperdício devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

Data da última renovação: {DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

{MM/AAAA}

{DD/MM/AAAA}

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}

1. NOME DO MEDICAMENTO

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI/ml (100 mg/ml) solução injetável
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém enoxaparina sódica 10 000 UI anti-Xa (equivalente a 100 mg) em 10 ml de água para injetáveis.

Para a 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.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LOVENOX (e nomes associados) é indicado em adultos para:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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.

População pediátrica

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

Idosos

Não é necessária redução de dose nos doentes idosos com indicação para hemodiálise.

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).

Modo de Administração

LOVENOX (e nomes associados) não deve ser administrado por via intramuscular.

- **Injeção no ramo arterial**

É administrado através do ramo arterial do circuito de diálise para a prevenção da formação de trombos na circulação extracorporeal durante a hemodiálise.

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 (HBPMs) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- História de trombocitopenia 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 gastrointestinal, 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 intracerebrais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- *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 trombocitopenia 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 trombocitopenia 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*

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPM. Em caso de ocorrência de trombocitopenia, 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 4 000 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.

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.

- *Endocardite infecciosa aguda*

O uso de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infecciosas 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 monitorização biológica através da medição da atividade anti-Xa (ver secção 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 extracorporeal 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. 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.

- *Rastreabilidade*

As HBPMs são medicamentos biológicos. Com o objetivo de aumentar a rastreabilidade da HBPM é recomendado que o profissional de saúde registe o nome comercial e número do lote do produto administrado no ficheiro do doente.

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 medicamentos seguintes 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 protéticas (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. LOVENOX (e nomes associados) 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 15 000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1 776 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1 169 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar, 1 578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10 176 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 4 000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de trombose venosa profunda após 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 3.000 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, trombocitopenia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Tabela 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ 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*, trombocitopenia, trombocitose.
- Raros: Eosinofilia*
- Raros: Casos de trombocitopenia imuno-alérgica com trombose; em alguns deles verificou-se complicação da trombose por enfarte do órgão ou à isquemia dos membros (ver secção 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: Alopecia*
- 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.

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: Hipercalemiemia* (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 intracraniana 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 de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

^a: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopénia ou trombocitose

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

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequente: Trombocitose^β Frequente: Trombocitopénia	Pouco frequente: Trombocitopénia	Muito frequente: Trombocitose^β Frequente: 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 de reporte nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem accidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporeal 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 das heparinas, código ATC: B01AB05

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. O fármaco ativo 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 sódica 4 000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 (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 enoxaparina 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 4 000 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 sódica 4 000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 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 (4 000 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 2 000 UI (20 mg) ou 4 000 UI (40 mg) administrada 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 4 000 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 2 000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4 000 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 início do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4 000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.

A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respectivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4 000 UI (40 mg).

Tratamento da trombose venosa profunda 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 SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5 000 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, respectivamente, 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 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 3 000 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 do ensaio 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 do ensaio.

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 intracraniana, (uma medição 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 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 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 2 000 UI, 4 000 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 3 000 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 4 000 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 dessulfção 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 secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Num ensaio conduzido em doentes com cirrose avançada tratados com enoxaparina sódica 4 000 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.

renais

Doentes com 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 4 000 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 secção 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 4 000 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 nenhuma interação 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 efeitos adversos 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

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

[A ser completado nacionalmente]

Todos os resíduos do medicamento ou materiais de desperdício devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

Data da última renovação: {DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

{MM/AAAA}

{DD/MM/AAAA}
{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}

1. NOME DO MEDICAMENTO

LOVENOX (e nomes associados) 10 x 4 000 UI (10 x 40 mg) solução injetável
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma caneta de 3,0 ml contém enoxaparina sódica 40 000 UI anti-Xa (equivalente a 400 mg), equivalente a 10 doses únicas de 4 000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica, + 45 mg de álcool benzílico em 3,0 ml de água para injetáveis

Excipiente com efeito conhecido: álcool benzílico.
Para a 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.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LOVENOX (e nomes associados) 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.
- 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 2 000 UI (20 mg), uma vez ao dia, por injeção subcutânea (SC). A administração pré-operatória (2 horas antes da cirurgia) de enoxaparina sódica 2.000 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 4 000 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 4 000 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).

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 (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 3 000 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 10 000 UI (100 mg) para cada uma das primeiras duas doses SC). Deve ser administrada concomitantemente terapêutica anticoagulante apropriada, como o ácido acetilsalicílico 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.
 - o Para posologia em doentes com idade ≥ 75 anos, ver parágrafo "Idosos".
 - o 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).

População pediátrica

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

LOVENOX (e nomes associados) contém álcool benzílico e não deve ser utilizado em recém-nascidos ou bebés prematuros (ver secção 4.3).

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 7.500 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

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 extracorporeal durante a hemodiálise.

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

<u>Indicação</u>	<u>Posologia</u>
Profilaxia da doença tromboembólica venosa	2 000 UI (20 mg) SC, uma vez ao dia
Tratamento da TVP e EP	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal, uma vez ao dia
Tratamento da angina instável e NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal, uma vez ao dia
Tratamento do STEMI agudo (doentes com menos de 75 anos de idade)	1 x 3 000 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

- 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

LOVENOX (e nomes associados) não deve ser administrado por via intramuscular.

- A enoxaparina sódica deve ser administrada por injeção SC para a profilaxia da doença tromboembólica pós-cirurgia, tratamento da TVP e EP, tratamento da angina instável e do NSTEMI.
- O tratamento do STEMI agudo, deve ser iniciado com um único bólus IV seguido de imediato de uma injeção SC.
- 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.

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.

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

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 (HBPMs) 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 hemorrágico recente, úlcera gastrointestinal, 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 intracerebrais major.
- Anestesia raquidiana ou epidural ou anestesia local quando a enoxaparina sódica é usada para o tratamento nas 24 horas anteriores (ver secção 4.4).
- Devido ao teor do álcool benzílico (ver secção 6.1), a formulação em frasco multidose de enoxaparina sódica não deve ser utilizada em recém-nascidos ou bebés prematuros (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- *Geral*

A enoxaparina sódica não pode ser usada alternadamente (unidade por unidade) com outras HBPMs. 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*

O risco de TIH mediada por anticorpos também existe com as HBPMs. 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 da iniciação 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 alternativo anticoagulante que não a 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*

A anestesia raquidiana/epidural ou punção lombar não devem ser efetuadas 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 4 000 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 infecciosa aguda*

A utilização de heparina não é usualmente recomendado em doentes com endocardites infecciosas 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 trombopprofilaxia 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 trombopprofilaxia. 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 os intervalos das 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 monitorização 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.

- *Rastreabilidade*

As HBPMs são medicamentos biológicos. Com o objetivo de aumentar a rastreabilidade da HBPM é recomendado que o profissional de saúde registe o nome comercial e número do lote do produto administrado no ficheiro do doente.

- *Álcool benzílico*

A administração a recém-nascidos de medicamentos contendo álcool benzílico como conservante tem sido associada ao "síndrome de respiração entrecortada" (ver secção 4.3). O

álcool benzílico pode ainda causar reações tóxicas e reações anafilactóides em crianças até 3 anos de idade.

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 ceterolac.
- Outros trombolíticos (p.e. alteplase, reteplase, estreptoquinase, tenecteplase, uroquinase) e anticoagulantes (ver secção 4.2).

Uso concomitante com precaução:

Os medicamentos seguintes 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, trombocitopenia ou osteoporose em comparação com o risco observado em mulheres não grávidas, para além do risco observado em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protéticas (ver secção 4.4).

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

Como o álcool benzílico pode atravessar a placenta, é recomendado usar 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. LOVENOX (e nomes associados) 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 15 000 doentes tratados com enoxaparina sódica em ensaios clínicos. Estes incluíram 1 776 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda após cirurgia ortopédica ou abdominal em doentes com risco de complicações tromboembólicas, 1 169 doentes para profilaxia da trombose venosa profunda em doentes não cirúrgicos com doença aguda e com restrições graves de mobilidade, 559 doentes para tratamento de TVP com ou sem EP, 1 578 para tratamento de angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q e 10 176 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 4 000 UI (40 mg) SC uma vez ao dia para a profilaxia de trombose venosa profunda após 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 3 000 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, trombocitopenia e trombocitose (ver secção 4.4 e 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Tabela 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 ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ 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 seção 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: Alopecia*
- 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.

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: Hipercalemiemia* (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 intracraniana 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 de doentes com angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q	Tratamento de doentes com STEMI agudo
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a	<i>Muito frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Raro:</i> Hemorragia retroperitoneal	<i>Frequente:</i> Hemorragia^a <i>Pouco frequente:</i> Hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal

^a: tais como hematoma, equimose que não a do local de injeção, hematoma na ferida, hematúria, epistaxis e hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopenia ou trombocitose

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

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Muito frequente: Trombocitose^β Frequente: Trombocitopénia	Pouco frequente: Trombocitopénia	Muito frequente: Trombocitose^β Frequente: 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 de medicamentos com álcool benzílico como conservante em recém-nascidos prematuros tem sido associada ao "síndrome de respiração entrecortada" fatal (ver secção 4.3). O álcool benzílico pode ainda causar reações tóxicas e anafilactóides em bebés e crianças com mais de 3 anos de idade (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 de reporte nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem accidental com enoxaparina sódica após administração intravenosa, extracorporeal 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 das heparinas, código ATC: B01AB05

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. O fármaco ativo 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 sódica 4.000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4.000 (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 enoxaparina 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 4.000 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 sódica 4 000 UI (40 mg) SC, foram aleatorizados para um regime pós-alta de enoxaparina sódica 4 000 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 multicentrico, 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 (4 000 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 2 000 UI (20 mg) ou 4 000 UI (40 mg) administrada 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 4 000 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 2.000 UI (20 mg) SC uma vez ao dia n (%)	Enoxaparina sódica 4.000 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 início do ensaio, a incidência de TEV permaneceu significativamente menor no grupo de tratamento com enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) versus o grupo de tratamento com placebo.

A ocorrência de hemorragia total ou major foi de 8,6% e 1,1%, respectivamente, no grupo placebo, 11,7% e 0,3% no grupo de enoxaparina sódica 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% de enoxaparina sódica 4 000 UI (40 mg).

Tratamento da trombose venosa profunda 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 SC, (ii) enoxaparina sódica 100 UI / kg (1 mg / kg) a cada 12 horas SC, ou (iii) bólus IV de heparina (5.000 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, respectivamente, 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 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 3 000 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 do ensaio 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 diminuiu 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 do ensaio.

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 intracraniana, (uma medição 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 maior 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 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 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 2 000 UI, 4 000 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 3 000 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 4 000 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 dessulfatação 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 4.000 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 moderado (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração SC repetida de doses de 4.000 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 4 000 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 nenhuma interação 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 efeitos adversos 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

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Injeção SC

Este medicamento não deve ser misturado com outros produtos.

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

INSTRUÇÕES PARA O USO: [A ser completado nacionalmente]

Todos os resíduos do medicamento ou materiais de desperdício devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

Data da última renovação: {DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

{MM/AAAA}

{DD/MM/AAAA}

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOVENOX (e nomes associados) 2 000 UI (20 mg)/0,2ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 15 000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável

Enoxaparina

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia (0,2 ml) contém 2 000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (0,4 ml) contém 4 000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (0,6 ml) contém 6 000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 8 000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (0,8 ml) contém 12 000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (1 ml) contém 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica
Uma seringa pré-cheia (1 ml) contém 15 000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração subcutânea, intravenosa.
Administração extracorporal (em 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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOVENOX (e nomes associados) 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 15 000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

enoxaparina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

SC/ IV

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM AMPOLA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Enoxaparina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma ampola (1 ml) contém 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração subcutânea, intravenosa.

Administração extracorporal (em 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**

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

enoxaparina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

SC/ IV

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM FRASCO MULTIDOSE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOVENOX (e nomes associados) 30 000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 50 000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 100 000 UI (1.000 mg)/10 ml solução injetável

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Enoxaparina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco (3,0 ml) contém 30 000 UI (300 mg) de enoxaparina sódica
Um frasco (5,0 ml) contém 50 000 UI (500 mg) de enoxaparina sódica
Um frasco (10,0 ml) contém 100 000 UI (1 000 mg) de enoxaparina sódica

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração subcutânea, intravenosa.
Administração extracorporal (em 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

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCOS MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOVENOX (e nomes associados) 30 000 UI (300 mg) /3,0 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 50 000 UI (500 mg)/5,0 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 100 000 UI (1 .000 mg)/10 ml solução injetável
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

enoxaparina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

SC / IV

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM FRASCO 10.000 UI/10 ml (100 mg/10 ml)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/10 ml solução injetável
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Enoxaparina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco (10,0 ml) contém 10 000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração extracorporeal (em 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****9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO 10 000 UI/10 ml (100 mg/10 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/10 ml solução injetável
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

enoxaparina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Administração extracorporeal

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM CANETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LOVENOX 10 x 4 000 UI (10 x 40 mg) Caneta
Enoxaparina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta contém 3,0 ml que correspondem a 10 doses únicas de 4 000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração subcutânea.

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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

[A ser completado nacionalmente]

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LOVENOX 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) Caneta

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LOVENOX 10 x 4 000 UI (10 x 40 mg) Caneta
enoxaparina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

SC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3,0 ml

6. OUTRAS

1. tomar em
em

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

R

↑

L

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LOVENOX (e nomes associados) 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/1 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 30 000 UI (300 mg)/3 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 50 000 UI (500 mg)/5 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 100 000 UI (1.000 mg)/10 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solução injetável
LOVENOX (e nomes associados) 15 000 UI (150 mg)/1 ml solução injetável

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LOVENOX (e nomes associados)
3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado

LOVENOX (e nomes associados) contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

LOVENOX (e nomes associados) funciona de duas maneiras.

- 1) Evita 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.

LOVENOX (e nomes associados) 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:
 - o Antes e após uma cirurgia

- Quando tem uma doença aguda que implique um período de mobilidade limitada
- 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 LOVENOX (e nomes associados)

Não utilize LOVENOX (e nomes associados)

- 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 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 abrupta 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 LOVENOX (e nomes associados) para tratar coágulos sanguíneos no seu corpo e for submetido a uma anestesia raquidiana ou epidural ou punção lombar nas próximas 24 horas.

Frascos multidose que contêm álcool benzílico:

- Se o doente for um bebé prematuro ou recém-nascido até 1 mês, devido ao risco de toxicidade severa incluindo respiração anormal ("síndrome de respiração entrecortada").

Advertências e precauções

LOVENOX (e nomes associados) 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 Anestésias): deve ser respeitado um intervalo entre o uso de Lovenox 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 um acidente vascular cerebral recente
- tem pressão arterial elevada

- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos 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 sanguíneas)
- está atualmente a tomar medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver a secção abaixo - Outros medicamentos.)

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.

Outros medicamentos e LOVENOX (e nomes associados)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Varfarina - utilizada para evitar a coagulação do sangue
- Aspirina (também conhecida como ácido acetilsalicílico 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 Anestésias

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 LOVENOX (e nomes associados). Ver "Não Utilize LOVENOX (e nomes associados)". 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.

Frascos multidose que contêm álcool benzílico:

Informação importante acerca de alguns ingredientes de LOVENOX (e nomes associados)

LOVENOX (e nomes associados) contém álcool benzílico [Conteúdo em álcool benzílico –a ser completado nacionalmente]. Este componente é um conservante. Pode causar reações alérgicas e tóxicas em crianças com menos de 3 anos. Não deve ser utilizado em bebês prematuros ou bebês até ao 1º mês devido ao risco de toxicidade severa incluindo respiração anormal.

É recomendado utilizar a formulação de LOVENOX sem álcool benzílico nas mulheres grávidas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LOVENOX (e nomes associados) não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

É aconselhável que o nome comercial e o número do lote do medicamento que está a utilizar sejam registados pelo seu profissional de saúde.

3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)

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 LOVENOX (e nomes associados). Isto acontece porque o medicamento precisa de ser administrado através de uma injeção.
- Quando regressar a casa, poderá precisar de continuar a utilizar LOVENOX (e nomes associados) e dá-lo a si mesmo (ver intruções abaixo sobre como fazer isto).
- LOVENOX (e nomes associados) é habitualmente administrado através de uma injeção sob a pele (subcutânea).
- LOVENOX (e nomes associados) pode ser administrado através de uma injeção na sua veia (intravenosa) após certos tipos de ataque cardíaco ou cirurgia.
- LOVENOX (e nomes associados) pode ser adicionado ao tubo que sai do corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise.

Não injete LOVENOX (e nomes associados) num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada

- O seu médico irá decidir qual a quantidade de LOVENOX (e nomes associados) a ser administrada. A quantidade irá depender da razão do uso do medicamento.
- Se tiver problemas de rins poderá receber uma quantidade menor de LOVENOX (e nomes associados).

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 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 fazer LOVENOX (e nomes associados).

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 probabilidade de desenvolver um coágulo. Você deverá administrar 2 000 UI (20 mg) ou 4 000 UI (40 mg) de LOVENOX (e nomes associados) por dia.

- Se estiver para ser submetido a uma cirurgia a primeira injeção habitualmente será administrada 2 horas ou 12 horas antes da cirurgia.
- Se tem mobilidade reduzida devido a doença, normalmente receberá a dose de 4 000 UI (40 mg) de LOVENOX (e nomes associados) uma vez ao dia.
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

❖ *Após ter tido um ataque cardíaco*

LOVENOX 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 naturalmente perguntar-lhe se está também a tomar aspirina (ácido acetilsalicílico).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver menos de 75 anos:

- A dose inicial de 3.000 UI (30 mg) de LOVENOX (e nomes associados) será dada através de uma injeção na veia.
- Ao mesmo tempo irá receber LOVENOX (e nomes associados) 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 naturalmente perguntar-lhe se está também a tomar aspirina (ácido acetilsalicílico).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

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 LOVENOX (e nomes associados) administrada nas primeiras duas injeções é de 7 500 UI (75 mg).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve receber LOVENOX (e nomes associados).

Para doentes submetidos a procedimento conhecido por intervenção coronária percutânea (ICP):

Dependendo de quando foi a última administração de LOVENOX (e nomes associados), o seu médico poderá decidir dar-lhe uma dose adicional de LOVENOX (e nomes associados) antes do procedimento ICP. Esta é administrada através de uma injeção na 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.

- LOVENOX (e nomes associados) é adicionada 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.

Para seringas pré-cheias: Instruções para o uso da seringa [A ser completado nacionalmente]

Mudança de terapêutica anticoagulante

- *Mudança de LOVENOX (e nomes associados) para anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina)*
O seu médico irá requisitar que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve parar o LOVENOX (e nomes associados), de acordo com o resultado.
- *Mudança de medicamentos anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina) para LOVENOX*
Pare de tomar o antagonista da vitamina K. O seu médico irá requisitar que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve começar o LOVENOX (e nomes associados), de acordo com o resultado.
- *Mudança de LOVENOX (e nomes associados) para tratamento com anticoagulante oral de ação direta*
Pare de administrar LOVENOX. Comece 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 LOVENOX (e nomes associados)*
Pare de tomar o anticoagulante oral de ação direta. Não comece o tratamento com LOVENOX (e nomes associados) até 12 horas após a última dose do anticoagulante oral.

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de LOVENOX (e nomes associados) não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Se utilizar mais LOVENOX (e nomes associados) do que deveria

Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de LOVENOX (e nomes associados), informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente administrou ou engoliu LOVENOX (e nomes associados), leve-a ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Lovenox (e nomes associados)

Se se esqueceu de administrar uma dose a si próprio, administre-a assim que se lembrar. Não tome uma dose dupla no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Registrar num diário as administrações irá ajudá-lo a garantir que não se esquece da dose.

Se parou de utilizar LOVENOX (e nomes associados)

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 LOVENOX (e nomes associados) até o seu médico decidir parar a administração. Se parar de utilizar, pode formar-se coágulos sanguíneos o pode ser muito perigoso.

4. Efeitos secundários possíveis

Como outros medicamentos semelhantes (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), LOVENOX (e nomes associados) pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver algum evento hemorrágico 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 LOVENOX (e nomes associados) 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).

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 câibra, 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 secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Hemorragia.
- Aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar 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 LOVENOX (e nomes associados).
- 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 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).
- Poderá notar um amarelecimento da pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Isto poderá indicar um problema hepático.

Raros (pode afetar 1 em cada 1 .000 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 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.
- Formiguelo, 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 secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema de reporte nacional listado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar {descrição dos sinais visíveis de deterioração}.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LOVENOX (e nomes associados)

- A substância ativa é a enoxaparina sódica.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de LOVENOX (e nomes associados) e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricantes

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado no Estados Membros do EEA com os seguintes nomes:

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto a última vez em {MM/AAAA} {mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Outras fontes de informação

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/10 ml solução injetável

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LOVENOX (e nomes associados)
3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado

LOVENOX (e nomes associados) contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

LOVENOX (e nomes associados) funciona de duas maneiras.

- 1) Evita 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.

LOVENOX (e nomes associados) 10 000 UI (100 mg)/10 ml é usado para 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 LOVENOX (e nomes associados)

Não utilize LOVENOX (e nomes associados)

- 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 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 abrupta no número das suas células intervenientes na coagulação (plaquetas) - esta reação é chamada trombocitopenia 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 LOVENOX (e nomes associados) 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

LOVENOX (e nomes associados) não deve ser utilizado alternadamente com outros medicamentos que pertencem ao grupo das heparinas de baixo peso molecular (HBPMs). 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 Lovenox e este procedimento.
- lhe foi colocada válvula cardíaca
- tem endocardite (uma infeção do revestimento interno do seu coração)
- tem história de úlcera gástrica
- teve um acidente vascular cerebral recente
- tem pressão arterial elevada
- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos 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 sanguíneas)
- está atualmente a tomar medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver a secção abaixo - Outros medicamentos.)

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 plaquetas e potássio no seu sangue.

Outros medicamentos e LOVENOX (e nomes associados)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Varfarina - utilizada para evitar a coagulação do sangue
- Aspirina (também conhecida como ácido acetilsalicílico ou AAS), clopidogrel ou outros medicamentos utilizados para parar a formação de coágulos sanguíneos (ver também na secção 3, "Mudança da terapêutica anticoagulante")
- Injeções de dextrano - utilizadas como substituto do sangue
- Ibuprofeno, diclofenac, ceterolac 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 LOVENOX. Ver "Não Utilize LOVENOX (e nomes associados)". 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

LOVENOX (e nomes associados) não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

É aconselhável que o nome comercial e o número do lote do medicamento que está a utilizar sejam registados pelo seu profissional de saúde.

3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)

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 LOVENOX (e nomes associados). Isto acontece porque o medicamento precisa de ser administrado através de uma injeção.
- LOVENOX (e nomes associados) pode ser adicionado ao tubo que sai do corpo (ramo arterial) no início da sessão de diálise.

Não injete LOVENOX (e nomes associados) num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada

O seu médico irá decidir qual a quantidade de LOVENOX (e nomes associados) a ser administrada.

A dose habitual é de 100 UI (1 mg) por cada quilograma do seu peso corporal.

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.

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de LOVENOX (e nomes associados) não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Se utilizar mais LOVENOX (e nomes associados) do que deveria

Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de LOVENOX (e nomes associados), informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente administrou ou engoliu LOVENOX (e nomes associados), leve-a ao hospital imediatamente.

4. Efeitos secundários possíveis

Como outros medicamentos semelhantes (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), LOVENOX (e nomes associados) pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver algum evento hemorrágico 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 LOVENOX (e nomes associados) 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).

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 câibra, 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 secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Hemorragia
- Aumento das enzimas hepáticas

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Ficar com pisaduras mais facilmente do que é normal. Isto acontece devido aos problemas sanguíneos com a descida da contagem de plaquetas.
- Manchas cor-de-rosa na pele. Estas são mais prováveis de surgir na área em que injetou LOVENOX (e nomes associados).
- 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 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 estômago.
- Lesões vermelhas, extensas e irregulares na pele com ou sem bolhas.
- Irritação da pele (irritação local).
- Poderá notar um amarelecimento da pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Isto poderá indicar um problema hepático.

Raros (pode afetar 1 em cada 1 000 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 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 secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema de reporte nacional listado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar {descrição dos sinais visíveis de deterioração}.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LOVENOX (e nomes associados)

- A substância ativa é a enoxaparina sódica.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de LOVENOX e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricantes

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente] *[Para procedimentos referência]*

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado no Estados Membros do EEA com os seguintes nomes:

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente] *[Para procedimentos referência, se apropriado]*

Este folheto foi revisto a última vez em {MM/AAAA} {mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Outras fontes de informação

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}

Folheto informativo: Informação para o utilizador

LOVENOX (e nomes associados) 10 x 4 000 UI (10 x 40 mg) doses de solução injectável em caneta

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar LOVENOX (e nomes associados)
3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LOVENOX (e nomes associados) e para que é utilizado

LOVENOX (e nomes associados) contém a substância ativa chamada enoxaparina sódica que é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM).

LOVENOX (e nomes associados) funciona de duas maneiras.

- 1) Evita 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.

LOVENOX (e nomes associados) 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:
 - o Antes e após uma cirurgia
 - o Quando tem uma doença aguda que implique um período de mobilidade limitada
 - o Quando tem angina instável (uma condição que se verifica quando não chega sangue suficiente ao seu coração)
 - o Após um ataque cardíaco

2. O que precisa de saber antes de utilizar LOVENOX (e nomes associados)

Não utilize LOVENOX (e nomes associados)

- 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 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 abrupta 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 um bebé prematuro ou recém-nascido até 1 mês, devido ao risco de toxicidade severa incluindo respiração anormal ("síndrome de respiração entrecortada").

Advertências e precauções

LOVENOX (e nomes associados) 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 Anestésias): deve ser respeitado um atraso entre o uso de Lovenox 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 um acidente vascular cerebral recente
- tem pressão arterial elevada
- tem diabetes ou problemas nos vasos sanguíneos dos olhos causados pela diabetes (chamada retinopatia diabética)
- foi operado recentemente aos 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 sanguíneas)
- está atualmente a tomar medicamentos que afetam o potencial de hemorragia (ver a secção abaixo – “Outros medicamentos”).

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.

Outros medicamentos e LOVENOX (e nomes associados)

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Varfarina - utilizada para evitar a coagulação do sangue

- Aspirina (também conhecida como ácido acetilsalicílico 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, ceterolac 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 LOVENOX (e nomes associados)". Ver "Não Utilize LOVENOX (e nomes associados)". 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.

Informação importante acerca de alguns ingredientes de LOVENOX (e nomes associados)

LOVENOX (e nomes associados) contém álcool benzílico [conteúdo em álcool benzílico a ser completado nacionalmente]. Este componente é um conservante. Pode causar reações alérgicas e tóxicas em crianças com menos de 3 anos. Não deve ser utilizado em bebés prematuros ou bebés até ao 1º mês devido ao risco de toxicidade severa incluindo respiração anormal. É recomendado utilizar a formulação de LOVENOX (e nomes associados) sem álcool benzílico nas mulheres grávidas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

LOVENOX (e nomes associados) não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

É aconselhável que o nome comercial e o número do lote do medicamento que está a utilizar sejam registados pelo seu profissional de saúde.

3. Como utilizar LOVENOX (e nomes associados)

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento

- LOVENOX (e nomes associados) é habitualmente administrado através de uma injeção sob a pele (subcutânea).

- Quando for para casa, poderá precisar de continuar a usar LOVENOX (e nomes associados) e administra-lo a si mesmo (ver instruções abaixo sobre como fazê-lo).

Não injete LOVENOX (e nomes associados) num músculo.

Que quantidade lhe vai ser administrada

- O seu médico irá decidir qual a quantidade de LOVENOX (e nomes associados) a ser administrada. A quantidade irá depender da razão do uso do medicamento.
- Se tiver problemas de rins poderá precisar de uma quantidade menor de LOVENOX (e nomes associados).

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 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 fazer LOVENOX (e nomes associados).

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 probabilidade de desenvolver um coágulo. Você deverá administrar 2 000 UI (20 mg) ou 4 000 UI (40 mg) de LOVENOX (e nomes associados) por dia.
 - Se estiver para ser submetido a uma cirurgia a primeira injeção habitualmente será administrada 2 horas ou 12 horas antes da cirurgia.
 - Se tem mobilidade reduzida devido a doença, normalmente receberá a dose de 4,000 UI (40 mg) de LOVENOX (e nomes associados) uma vez ao dia.
 - O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

❖ *Após ter tido um ataque cardíaco*

LOVENOX (e nomes associados) 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 LOVENOX (e nomes associados) 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 naturalmente perguntar-lhe se está também a tomar aspirina (ácido acetilsalicílico).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

Ataque cardíaco tipo STEMI se tiver menos de 75 anos:

- A dose inicial de 3.000 UI (30 mg) de LOVENOX (e nomes associados) será dada através de uma injeção na veia.
- Ao mesmo tempo irá receber LOVENOX (e nomes associados) 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 naturalmente perguntar-lhe se está também a tomar aspirina (ácido acetilsalicílico).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

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 LOVENOX (e nomes associados) administrada nas primeiras duas injeções é de 7.500 UI (75 mg).
- O seu médico irá decidir durante quanto tempo deve fazer LOVENOX (e nomes associados).

Para doentes submetidos a procedimento conhecido por intervenção coronária percutânea (ICP):

Dependendo de quando foi a última administração de LOVENOX (e nomes associados), o seu médico poderá decidir dar-lhe uma dose adicional de LOVENOX (e nomes associados) antes da ICP. Esta é administrada através de uma injeção na veia.

Instruções para o uso da caneta [A ser completado nacionalmente]

Mudança de terapêutica anticoagulante

- *Mudança de LOVENOX (e nomes associados) para anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina)*
O seu médico irá requisitar que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve parar o LOVENOX (e nomes associados), de acordo com o resultado.
- *Mudança de medicamentos anticoagulantes chamados antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina) para LOVENOX (e nomes associados)*
Pare de tomar o antagonista da vitamina K. O seu médico irá requisitar que efetue um teste ao sangue chamado INR e irá dizer-lhe quando deve começar o LOVENOX (e nomes associados), de acordo com o resultado.
- *Mudança de LOVENOX (e nomes associados) para tratamento com anticoagulante oral de ação direta*
Pare de administrar LOVENOX (e nomes associados). Comece 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 LOVENOX (e nomes associados)*
Pare de tomar o anticoagulante oral de ação direta. Não comece o tratamento com LOVENOX (e nomes associados) até 12 horas após a última dose do anticoagulante oral.

Utilização em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de LOVENOX (e nomes associados) não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Se utilizar mais LOVENOX (e nomes associados) do que deveria

Se pensa que administrou quantidade a mais ou a menos de LOVENOX (e nomes associados), informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico imediatamente, mesmo que não tenha sinais de alerta. Se uma criança acidentalmente administrou ou engoliu LOVENOX, leve-a ao hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Lovenox (e nomes associados)

Se se esqueceu de administrar uma dose a si próprio, administre-a assim que se lembrar. Não tome uma dose dupla no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Registrar num diário as administrações irá ajudá-lo a garantir que não se esquece da dose.

Se parou de utilizar LOVENOX (e nomes associados)

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 LOVENOX (e nomes associados) até o seu médico decidir parar a administração. Se parar de utilizar, pode formar-se coágulos sanguíneos o pode ser muito perigoso.

4. Efeitos secundários possíveis

Como outros medicamentos semelhantes (medicamentos que reduzem os coágulos sanguíneos), LOVENOX (e nomes associados) pode causar hemorragias que podem ser fatais. Em certos casos a hemorragia pode não ser óbvia.

Se tiver algum evento hemorrágico 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 LOVENOX (e nomes associados) 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).

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 câibra, 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 adversos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Hemorragia
- Aumento das enzimas hepáticas

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Ficar com pisaduras mais facilmente do que é normal. Isto acontece devido aos problemas sanguíneos com contagem de plaquetas baixas.
- Manchas cor-de-rosa na pele. Estas são mais prováveis de surgir na área em que injetou LOVENOX (e nomes associados).
- 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 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 estômago.
- Lesões vermelhas, extensas e irregulares na pele com ou sem bolhas.
- Irritação da pele (irritação local).
- Poderá notar um amarelecimento da pele ou dos olhos e a sua urina poderá ficar mais escura. Isto poderá indicar um problema hepático.

Raros (pode afetar 1 em cada 1 000 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 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.
- Formiguelo, 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 secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema de reporte nacional listado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LOVENOX (e nomes associados)

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar {descrição dos sinais visíveis de deterioração}.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LOVENOX (e nomes associados)

- A substância ativa é a enoxaparina sódica.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de LOVENOX (e nomes associados) e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricantes

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente] *[Para procedimentos referência]*

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado no Estados Membros do EEA com os seguintes nomes:

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

{Nome do Estado Membro} {Nome do medicamento}

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente] *[Para procedimentos referência, se apropriado]*

Este folheto foi revisto a última vez em {MM/AAAA} {mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Outras fontes de informação

Informação detalhada acerca deste medicamento está disponível no website do {nome da Agência (link)}