

Versa[®] enoxaparina sódica

Solução injetável

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Versa (enoxaparina sódica) solução injetável:

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

USO TÓPICO

Uso subcutâneo ou intravenoso.

Composições:

Cada seringa pré-enchida contém:

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Diminuir o risco de desenvolvimento de uma trombose venosa profunda e sua consequência mais grave, a embolia pulmonar. Versa (enoxaparina sódica) previne e trata estas duas patologias, evitando sua progressão ou recorrência, além de tratar angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q. Versa (enoxaparina sódica) também evita a coagulação do sangue no circuito de hemodiálise. A duração de uso de Versa (enoxaparina sódica) pode variar de um indivíduo para o outro.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Versa (enoxaparina sódica) é indicado em:

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

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Versa (enoxaparina sódica) não deve ser utilizado nos seguintes casos:

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

Este medicamento é contraindicado em crianças.

ADVERTÊNCIAS

Não administrar Versa (enoxaparina sódica) por via intramuscular.

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

Monitorização da contagem plaquetária

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

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

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

Anestesia espinal/peridural

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

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

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

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

Procedimentos de revascularização coronária percutânea

Para minimizar o risco de sangramento após a instrumentação vascular durante o tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, a banha de acesso vascular deve permanecer no local durante um período de 6 a 8 horas após a administração subcutânea de enoxaparina sódica. A próxima dose de enoxaparina sódica programada não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da banha. Deve-se ter atenção especial ao local do procedimento para detecção de sinais de sangramento ou formação de hematoma.

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

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize Versa (enoxaparina sódica) caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Risco de uso por via de administração não recomendada

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

Gravidez

Estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de toxicidade ao feto ou malformação fetal. Em ratas prenhes, a passagem de ³⁵S-enoxaparina sódica através da placenta é mínima. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Ainda não existem informações disponíveis a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez. Como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicadores da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

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

Amamentação

Em ratas lactantes, a concentração de ³⁵S-enoxaparina sódica em seus metabólitos marcados no leite é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano. A absorção oral da enoxaparina sódica é improvável, porém como precaução, não se deve amamentar durante o tratamento com Versa (enoxaparina sódica).

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO. NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES

Pacientes idosos

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

Pacientes idosos podem apresentar eliminação reduzida da enoxaparina.

Crianças

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

Restrições e grupos de risco

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

- alterações na hemostasia;
- história de úlcera péptica;
- acidente vascular cerebral isquêmico recente;
- hipertensão arterial grave não controlada por medicamentos;
- retinopatia diabética;
- neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente;
- uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Próteses mecânicas valvulares cardíacas

O uso de Versa (enoxaparina sódica) não foi adequadamente estudado para casos de trombofilaxia em pacientes com próteses valvulares cardíacas. Foram relatados casos isolados de trombose com próteses valvulares cardíacas em pacientes com próteses mecânicas valvulares que receberam enoxaparina para trombofilaxia. A avaliação destes casos é limitada devido aos fatores causais serem confusos - incluindo doenças anteriores e dados clínicos insuficientes. Alguns destes casos foram em gestantes nas quais a trombose resultou em óbitos materno e fetal. Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas podem apresentar maior risco para tromboembolismo.

Insuficiência dos rins

Em pacientes com insuficiência dos rins, existe aumento da exposição à enoxaparina sódica, aumentando também o risco de hemorragia. Como a exposição à enoxaparina sódica aumenta significativamente em pacientes com insuficiência severa dos rins (*clearance* de creatinina < 30mL/min), o ajuste posológico é recomendado para dosagens terapêuticas e profiláticas. *Clearance* de creatinina < 30 mL/min) e leve (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min), é aconselhável realizar monitorização clínica cuidadosa (ver item POSOLOGIA);

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

Trombocitopenia induzida pela heparina

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

Gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

- salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), incluindo o cetorolaco de trometamina;
- dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;
- glicocorticóides sistêmicos;
- agentes trombolíticos e anticoagulantes;
- outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

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

Interferência em exames de laboratório

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não influencia significamente o tempo de sangramento e os testes de coagulação global, nem afeta a agregação plaquetária ou a ligação do fibrinogênio às plaquetas.

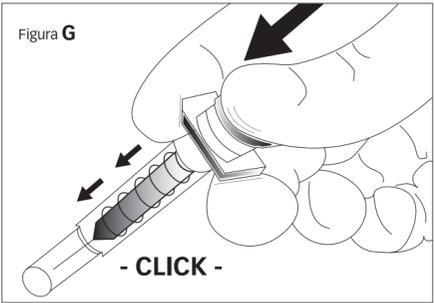
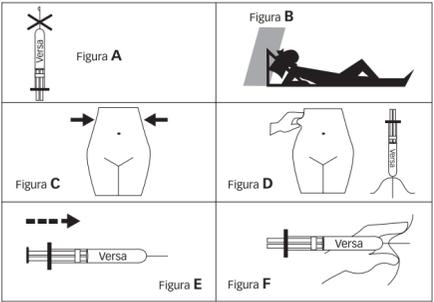
Pode ocorrer aumento do tempo de tromboliplastia parcial ativada (TPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de altas doses. Aumentos no TPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, sendo, portanto, inadequados e inseguros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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? INSTRUÇÕES DE USO

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

Técnica de injeção subcutânea:

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



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

DOSAGEM (Ver item “POSOLOGIA”)
SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPETANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E ADURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Verifique sempre o prazo de validade do seu medicamento e siga TODAS AS SUAS RECOMENDAÇÕES COM RELAÇÃO AS DOSES PRESCRITAS.

ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

Solução límpida, incolor e isenta de partículas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item “ASPECTO FÍSICO”.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Hemorragia: assim como em outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento na presença de fatores de risco associados como: lesões orgânicas suscetíveis de sangramento, procedimentos cirúrgicos ou uso de certas associações medicamentosas que afetam a hemostasia (ver itens ADVERTÊNCIAS, PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A origem do sangramento deve ser investigada devendo-se instituir tratamento apropriado. Foram relatados sangramentos de grande porte incluindo sangramento retrobulbar e intracraniano, sendo que alguns casos foram fatais. Houve relatos de hematomas intra-espinais e o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinal/epidural ou punção espinal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (ver item “ADVERTÊNCIAS”).

Trombocitopenia: relação-se trombocitopenia leve, transitória e assintomática durante os primeiros dias de tratamento. Foram relatados raros casos de trombocitopenia imunoalérgica com trombose. Em alguns casos, a trombose foi complicada por infarto orgânico ou isquemia de extremidade (ver itens “ADVERTÊNCIAS” e “Restrições a grupos de risco”).

Reações locais: podem ocorrer dor, hematoma e irritação local leve após a administração subcutânea de enoxaparina sódica. Observou-se raramente no local de aplicação da enoxaparina sódica a presença de nódulos inflamatórios endurecidos (que não são inclusões císticas) que desapareceram após alguns dias e não devem ser motivo de interrupção do tratamento. Foram relatados casos excepcionais de necrose cutânea no local da administração de heparina e de heparinas de baixo peso molecular. Estes fenômenos são geralmente precedidos por párpua ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica.

Outras reações: embora raramente, podem ocorrer reações alérgicas cutâneas (erupções bolhosas) ou sistêmicas incluindo reações anafilatóides. Em alguns casos, pode ser necessária a interrupção do tratamento. Casos muito raros de vasculite por hipersensibilidade cutânea foram relatados. Foram relatadas elevações assintomáticas e reversíveis na contagem plaquetária e nos níveis de enzimas do fígado.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

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

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Tratamento

Os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, se a enoxaparina sódica foi administrada nas primeiras 8 horas. Uma infusão de 0,5 mg de protamina para 1 mg de enoxaparina sódica pode ser administrada se a enoxaparina sódica foi administrada em um período maior que 8 horas anteriores à administração da protamina, ou se tiver sido determinado que uma segunda dose de protamina seja necessária. Após 12 horas da injeção de enoxaparina sódica, a administração da protamina pode não ser necessária. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Versa (enoxaparina sódica) deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e ao abrigo da luz. Não congelar as seringas pré-enchidas.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

- <3000 daltons <=20%;
- 2000 a 8000 daltons <=68%;
- >8000 daltons <=18%.

A enoxaparina sódica é obtida pela despolimerização alquilo do éster benzil heparina derivado da mucosa intestinal suína. Sua estrutura é caracterizada por um grupo do 2-O-sulfo-4-epinaprosano no final 11 não redutor da cadeia e um 2-N, 6-O-dissulfo-D-glicosamina no final redutor da cadeia polissacarídica. Aproximadamente 20% (variando entre 15% e 25%) da estrutura da enoxaparina contém um derivado 1,6 anidro no final redutor da cadeia polissacarídica.

Em sistema purificado *in vitro*, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 U.L/mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 U.L/mg). Estudos em voluntários saudáveis mostraram parâmetros farmacodinâmicos comparáveis de concentrações de enoxaparina sódica com intervalo de 100-200 mg/mL.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente em relação ao tempo da atividade plasmática anti-Xa e também em relação à atividade anti-IIa, nos intervalos de dose recomendados após administrações subcutâneas únicas e repetidas após administração intravenosa única. A determinação quantitativa das atividades farmacocinéticas anti-Xa e anti-IIa foi realizada por métodos amiloidínicos validados com substratos específicos e com a enoxaparina padrão calibrada contra o padrão internacional para heparinas de baixo peso molecular (NIBSC – *National Institute for Biological Standards and Control*)

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

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

A média da atividade anti-Xa aumentou e observou 3 a 5 horas após administração subcutânea alcançando, aproximadamente, 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 U.L anti-Xa/mL após administração subcutânea de doses únicas de 20 mg, 40 mg, 1 mg e 1,5 mg/kg, respectivamente.

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

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

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

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

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

A enoxaparina é metabolizada principalmente no fígado por desulfatização e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam potência biológica muito reduzida. O *clearance* renal dos metabólitos ativos representa aproximadamente 10% da dose administrada e a excreção renal total de metabólitos ativos é não-ativos e é de 40% da dose.

Populações especiais

Idosos: com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina sódica não é diferente em voluntários idosos comparados a voluntários jovens quando a função renal é normal. Entretanto, como é conhecido que a função renal diminui com o aumento da idade, pacientes idosos podem apresentar eliminação reduzida da enoxaparina sódica (ver itens “Pacientes idosos” e “POSOLOGIA”).
Insuficiência renal: observou-se uma relação linear entre o clearance plasmático de anti-Xa e o *clearance* de creatinina no estado de equilíbrio, o que indica um decréscimo do *clearance* da enoxaparina sódica em pacientes com função renal reduzida. A exposição anti-Xa representada pela AUC (área abaixo da curva anti-Xa) no estado de equilíbrio é levemente aumentada na insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 50 - 80 mL/min) e moderada (*clearance* de creatinina 30 - 50 mL/min) após repetidas doses subcutâneas de 40 mg, uma vez ao dia. Em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), a AAC no estado de equilíbrio é significativamente aumentada em média de 65% após repetidas doses únicas diárias subcutâneas de 40 mg (ver os itens “PRECAUÇÕES e POSOLOGIA”).

Peso: após repetidas doses subcutâneas de 1,5 mg/Kg, uma vez ao dia, a média da AAC de atividade anti-Xa é levemente maior no estado de equilíbrio em voluntários saudáveis obesos (IMC 30 - 48 kg/m²) em comparação aos voluntários controle não-obesos, enquanto a área máxima não é aumentada. Há menor *clearance* ajustado ao peso em voluntários obesos tratados com doses subcutâneas. Quando se administram doses não ajustadas ao peso, a exposição da atividade anti-Xa é 50% maior em mulheres de peso baixo (< 45 Kg) e 27% maior em homens de peso baixo (< 57 Kg), após uma dose subcutânea única de 40 mg, quando comparada aos voluntários controle com peso normal (ver item “Restrições a grupos de risco”).

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um grande estudo multicêntrico, 3171 pacientes na fase aguda de angina instável ou infarto do miocárdio sem onda Q foram randomizados para receber, em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg, uma vez ao dia), 1 mg/kg de enoxaparina sódica em injeção subcutânea a cada 12 horas, ou heparina não-fractionada por administração intravenosa, ajustada com base no tempo de tromboliplastia parcial ativada (TPa). Os pacientes foram tratados em ambiente hospitalar por um período mínimo de 2 e máximo de 8 dias, até estabilização clínica, procedimentos de revascularização dos membros inferiores, neoplasia acompanhados por até 30 dias. A enoxaparina sódica, em comparação à heparina, diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, infarto do miocárdio e óbito, com redução do risco relativo de 16,2% no 14^o dia, mantido por um período maior do que 30 dias. Além disso, um número menor de pacientes do grupo tratado com enoxaparina sódica foi submetido à angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) ou à revascularização cirúrgica (15,8% de redução do risco relativo no 30^o dia).

INDICAÇÕES

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