

Cutenox[®]

(enoxaparina sódica)

Mylan Laboratórios Ltda.

Solução injetável

20 mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg

Cutenox[®]

enoxaparina sódica

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES E FORMA FARMACÊUTICA

Cutenox é uma solução injetável apresentada em seringas preenchidas com ou sem sistema de segurança nas seguintes dosagens:

20 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,2 mL cada uma.

20 mg - caixas com 10 seringas contendo 0,2 mL cada uma.

40 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,4 mL cada uma.

40 mg - caixas com 10 seringas contendo 0,4 mL cada uma.

60 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,6 mL cada uma. 80 mg - caixas com 02 seringas contendo 0,8 mL cada uma.

USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

CUTENOX[®] 20 mg: Cada seringa contém 20 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,2 mL.

CUTENOX[®] 40 mg: Cada seringa contém 40 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,4 mL.

CUTENOX[®] 60 mg: Cada seringa contém 60 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,6 mL.

CUTENOX[®] 80 mg: Cada seringa contém 80 mg de enoxaparina sódica e veículo (água para injetáveis) qsp 0,8 mL.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

A heparina fracionada ou enoxaparina sódica é uma molécula dividida em pequenas partes, sendo eficaz na indicação proposta, conforme o tipo de doença. Dentre as heparinas não fracionadas, a enoxaparina sódica destaca-se para a prevenção e terapêutica de eventos trombóticos. A administração de enoxaparina é feita por via subcutânea, sendo que em casos de profilaxia sua administração é feita uma vez ao dia e, para finalidades terapêuticas, sua administração é de duas vezes ao dia.

1. INDICAÇÕES

Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida;

Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;

Profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas;

Prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise;

Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo clínico prospectivo, aleatório, comparativo, unicêntrico e aberto envolvendo pacientes com indicação de profilaxia ou tratamento antitrombótico foi realizado a fim de avaliar a eficácia e a segurança de CUTENOX[®] em relação ao medicamento comparador. Através da análise da atividade anti-Xa, que se mostrou dentro dos parâmetros estabelecidos por estudos clínicos semelhantes, comprovou-se a eficácia e segurança do medicamento CUTENOX[®].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de CUTENOX[®] é a enoxaparina sódica, uma heparina de baixo peso molecular com peso médio de 4.500 dáltons. Em sistema purificado *in vitro*, a enoxaparina sódica apresenta alta atividade anti-Xa (aproximadamente 100 U.I./mg) e baixa atividade anti-IIa ou antitrombina (aproximadamente 28 U.I./mg).

Estudos em voluntários sadios mostraram que os parâmetros farmacodinâmicos com concentrações de enoxaparina sódica no intervalo de 100-200 mg/mL foram comparáveis.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina sódica foram estudados principalmente em relação ao tempo de atividade plasmática anti-Xa e também em relação à atividade antitrombina nas doses maiores que 40 mg, uma vez ao dia.

A determinação quantitativa das atividades farmacodinâmica e farmacocinética foi realizada por método amidolítico com substratos específicos, utilizando padrão internacional para heparina de baixo peso molecular (NBSC - *National Institute for Biological Standards and Control*).

Biodisponibilidade:

Após administração subcutânea de 20 a 80 mg e 1 ou 2 mg/kg, a enoxaparina sódica é rápida e completamente absorvida. A absorção é diretamente proporcional à dose administrada, indicando que diferentemente da heparina não fracionada, a absorção da enoxaparina sódica é linear. A biodisponibilidade absoluta da enoxaparina sódica após administração subcutânea, baseada na atividade anti-Xa, é próxima a 100%.

Absorção:

A média da atividade anti-Xa plasmática máxima é observada 3 a 5 horas após administração subcutânea, sendo de 0,2 U.I. anti-Xa/mL (dose de 20 mg), 0,4 U.I. anti-Xa/mL (40 mg) e 1,0 U.I. anti-Xa (1 mg/kg).

Estudos em voluntários sadios mostraram que os parâmetros farmacocinéticos com concentrações de enoxaparina sódica no intervalo de 100-200 mg/mL foram comparáveis.

A média da atividade anti-IIa máxima é observada aproximadamente 4 horas após a administração subcutânea da injeção de 40 mg. Esta atividade não é detectável após dose subcutânea de 20 mg de enoxaparina sódica através de método amidolítico convencional. Após administração de 1 mg/kg, a média da atividade anti-IIa máxima plasmática é de aproximadamente 0,1 U.I. anti-IIa/mL.

Distribuição:

O volume aparente de distribuição da atividade anti-Xa da enoxaparina sódica é aproximadamente igual ao volume sanguíneo.

Biotransformação:

A enoxaparina sódica é metabolizada principalmente no fígado por dessulfatação e/ou despolimerização formando moléculas de peso menor, que apresentam atividade biológica muito reduzida.

Eliminação:

A meia-vida de eliminação da atividade anti-Xa é de aproximadamente 4 horas. A atividade anti-Xa é mensurável no plasma até 24 horas após a administração subcutânea de 40 mg de enoxaparina sódica.

Em voluntários masculinos sadios, tratados por via subcutânea com dose única de 20 ou 40 mg de enoxaparina sódica, a excreção urinária baseada na atividade anti-Xa foi menor que 10% da dose.

Populações especiais:

Idosos: a meia vida de eliminação da atividade anti-Xa é levemente aumentada para 6 a 7 horas em idosos, porém não requer ajuste de dosagem ou frequência das administrações, visto que não ocorre acúmulo com administração de doses de até 60 mg/dia. Não existem dados disponíveis sobre os parâmetros farmacocinéticos com administração de doses maiores nesta população de pacientes.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 15 mL/min), a meia vida de eliminação aparente da atividade anti-Xa é de aproximadamente 5 horas. Isto não requer ajuste de dose ou da frequência das administrações em pacientes tratados com doses de até 60 mg/dia. Não existem dados disponíveis sobre os parâmetros farmacocinéticos com administração de doses maiores em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave.

Hemodiálise: a taxa de eliminação permanece inalterada em pacientes submetidos à diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à enoxaparina, 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se deve misturar CUTENOX[®] com outras infusões.

Não administrar CUTENOX[®] por via intramuscular.

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) devem ser utilizadas individualmente, pois entre elas existem diferenças básicas 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 interações com as plaquetas. Portanto, é necessário obedecer às instruções de uso de cada medicamento.

Anestesia Espinhal/Peridural:

Assim como com outros anticoagulantes, foram relatados casos de hematoma intra-espinhal com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/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 peridural pós-operatório ou em caso de administração concomitante de medicamentos que alteram a hemostase, como anti-inflamatórios não esteroidais (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O risco parece também ser aumentado por traumatismo ou punções espinhais repetidas.

Para reduzir o risco potencial, deve-se considerar o perfil farmacocinético da enoxaparina sódica (ver item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS). A introdução e remoção do cateter devem ser realizadas quando o efeito anticoagulante da enoxaparina sódica estiver baixo.

A introdução ou remoção do cateter deve ser postergada para 10 – 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 uma vez 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 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 monitoramento frequente para detectar qualquer sinal ou sintoma de lesão neurológica, tais como, dor na região lombar, deficiências sensoriais e motoras (insensibilidade ou fraqueza dos membros inferiores) alterações intestinais e/ou urinárias. Os pacientes devem ser instruídos a informarem imediatamente seu médico caso apresentem qualquer sintoma ou sinal descrito acima. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma intraespinal, deve-se realizar o diagnóstico e tratamento, incluindo descompressão da medula espinal, com urgência.

CUTENOX® deve ser usado 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;

Procedimentos de Revascularização Coronária Percutânea:

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

Válvulas Cardíacas Protéticas:

Não foram realizados estudos adequados para avaliar a segurança e a eficácia do uso de enoxaparina sódica na prevenção de tromboembolismo em pacientes com válvulas cardíacas protéticas. Portanto, o uso de enoxaparina sódica não pode ser recomendado para este propósito (ver sub-item GRAVIDEZ).

Exames Laboratoriais:

Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina sódica não influencia significativamente 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 tromboplastina parcial ativada (TTPA) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com administração de altas doses.

Aumentos no TTPA e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica da enoxaparina sódica, sendo, portanto, inadequados e inseguros para o monitoramento da atividade da enoxaparina sódica.

Hemorragia:

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

Alterações na hemostase;

História de úlcera péptica;

Acidente vascular cerebral isquêmico recente;

Hipertensão arterial grave não controlada por medicamentos;

Retinopatia diabética;

Neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente.

Monitoramento da Contagem Plaquetária:

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

Gravidez:

Estudos em animais não mostraram nenhuma evidência de fetotoxicidade e teratogenicidade. Contudo, como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em gestantes e como os estudos realizados em animais nem sempre são bons indicativos da resposta humana, deve-se utilizar enoxaparina sódica durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: Categoria B.

Amamentação:

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

Crianças:

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINES, incluindo o cetorolaco;

Dextran 40, ticlopidina e clopidogrel;

Glicocorticoides sistêmicos;

Agentes trombolíticos e anticoagulantes;

Outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

Em casos de indicação do uso de qualquer uma destas associações, deve-se utilizar CUTENOX[®] sob monitoramento clínico e laboratorial apropriados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação: CUTENOX[®] deve ser conservado dentro da embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses. O prazo de validade está indicado na embalagem do produto.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspecto do medicamento: CUTENOX[®] apresenta-se como uma solução límpida que pode variar de incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Profilaxia da trombose venosa profunda e recidivas e na profilaxia do tromboembolismo pulmonar:

A posologia de CUTENOX[®] é determinada pela predisposição individual de ocorrer o tromboembolismo venoso em situações desencadeantes como cirurgia, imobilização prolongada e trauma, entre outras. Dessa maneira, são considerados com *risco moderado* os indivíduos que apresentem os seguintes fatores predisponentes: idade superior a 40 anos, obesidade, varizes dos membros inferiores, neoplasia à distância, doença pulmonar ou cardíaca crônica, estrogênio-terapia, puerpério, infecções sistêmicas, entre outros. São considerados com *alto risco* os indivíduos com história de tromboembolismo venoso prévio, neoplasia abdominal ou pélvica, cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores, entre outros.

Administração por via subcutânea:

Pacientes cirúrgicos: em pacientes que apresentam risco moderado, a profilaxia do tromboembolismo é obtida com injeção única diária de CUTENOX[®] 20 mg (0,2 mL – correspondendo a 2.000 U.I. anti-Xa). A primeira injeção deverá ser efetuada, em média, duas horas antes da intervenção cirúrgica exceto em anestesia por bloqueio espinal, quando se recomenda o início da profilaxia 2 horas após a retirada do cateter. Em pacientes com alto risco de tromboembolismo, em particular em pacientes cirúrgicos, a profilaxia do tromboembolismo é obtida com injeção única diária de CUTENOX[®] 40 mg (0,4 mL – correspondendo a 4.000 U.I. anti-Xa). A primeira injeção deve ser aplicada 12 horas antes da intervenção. Em caso de anestesia espinal/peridural, a punção só deve ser realizada 10 – 12 horas após a administração de CUTENOX[®]. Caso se opte por iniciar a profilaxia após intervenção, a primeira dose de CUTENOX[®] deve ser administrada 2 horas após a remoção do cateter (ver Anestesia espinal/peridural no item PRECAUÇÕES).

A duração do tratamento depende da persistência do risco tromboembólico, em geral, até a deambulação do paciente (em média, 7 a 10 dias após a intervenção). A administração única diária de CUTENOX[®] 40 mg por mais 3 semanas além da profilaxia inicial (em geral, após a alta hospitalar), comprovou eficácia em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

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

- Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante a hemodiálise: Administração por via intravenosa.

A dose recomendada é de 1 mg/Kg de CUTENOX[®] injetada na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. O efeito desta dose geralmente é suficiente para uma sessão com duração de 4 horas. No caso de aparecimento de anéis de fibrina ou de uma sessão mais longa que o normal, deve-se administrar dose complementar de 0,5 a 1,0 mg/Kg de CUTENOX[®]. Em pacientes sob risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/Kg quando o acesso vascular for duplo ou 0,75 mg/Kg quando o acesso vascular for simples.

- Tratamento da trombose venosa profunda

A posologia de CUTENOX[®] recomendada para o tratamento da trombose venosa profunda é de 1,5 mg/kg, uma vez ao dia ou 1 mg/kg, duas vezes ao dia, administrada por via subcutânea. Para pacientes com tromboembolismo complicado, recomenda-se a dose de 1mg/kg, duas vezes ao dia.

A enoxaparina sódica é geralmente prescrita por um período médio de 10 dias.

A terapia anticoagulante oral deve ser iniciada quando apropriado e o tratamento com CUTENOX[®] deve ser mantido até o início do efeito terapêutico do anticoagulante oral, medido através do tempo de protrombina ou do RNI (2 a 3).

- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q

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

- Populações especiais:

Idosos: não é necessário realizar ajuste posológico em idosos tratados com doses diárias de até 60 mg. Devido à ausência de dados farmacocinéticos com doses maiores, a enoxaparina sódica deve ser utilizada com cautela neste grupo de pacientes.

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

Insuficiência renal: não é necessário realizar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal tratados com doses diárias de até 60 mg. Devido à ausência de dados farmacocinéticos com doses maiores, a enoxaparina sódica deve ser utilizada com cautela neste grupo de pacientes.

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

INSTRUÇÕES DE USO

CUTENOX[®] só deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa, nunca por via intramuscular.

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.

CUTENOX[®] deverá ser administrado, de preferência, com o paciente deitado.

O local ideal para a injeção subcutânea é no tecido celular subcutâneo do abdômen, alternando-se, a cada aplicação, o lado direito com o esquerdo.

Preparo do local da injeção: deve-se proceder a limpeza do local de aplicação com algodão hidrófilo ou gaze embebidos em antisséptico. 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.

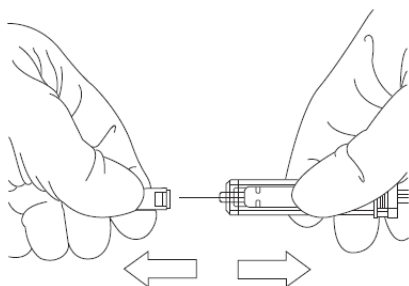
Técnica de injeção subcutânea

Seringas sem Sistema de Segurança

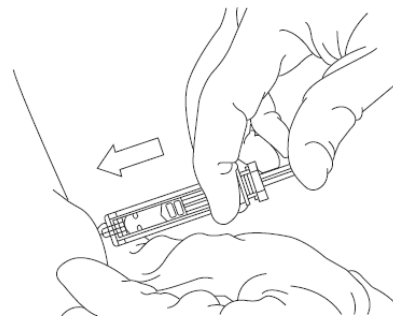
1. Injetar lentamente o conteúdo da seringa.
2. Mantenha a prega cutânea até o final da injeção.
3. Ao final, faça discreta compressão sem massagear.
4. Após o uso, qualquer produto remanescente na seringa deverá ser descartado.

Seringas com Sistema de Segurança

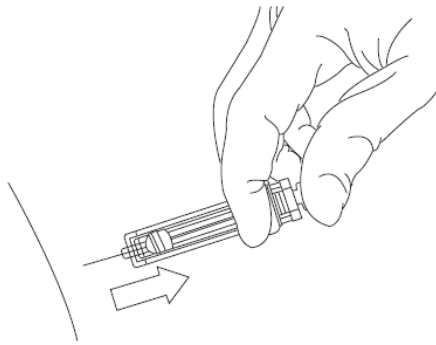
1. Retirar a capa protetora da agulha, conforme demonstrado na figura 1.
2. A agulha deve ser introduzida perpendicularmente na espessura de uma prega cutânea feita entre os dedos polegar e indicador. A prega deve ser mantida durante todo o período da injeção (figura 2).
3. Remova a seringa do local de injeção mantendo o dedo sobre o êmbolo, empurrando-o com firmeza para que seja ativado o sistema de segurança (Figura 3). Sempre que o conteúdo da seringa não for totalmente utilizado este procedimento deve ser realizado com cuidado, evitando que alguém seja atingido pela solução remanescente.
4. A capa protetora automaticamente cobrirá a agulha e um "clique" será ouvido para confirmar a ativação do sistema de segurança (Figura 4). Em seguida, descarte a seringa de forma adequada.



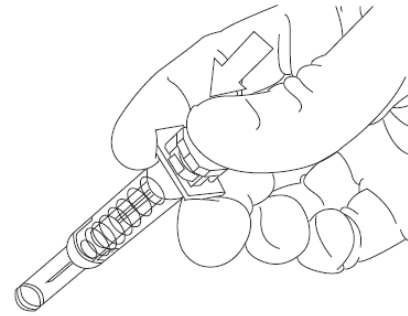
(Figura 1)



(Figura 2)



(Figura 3)



(Figura 4)

O sistema de segurança só pode ser ativado quando a seringa for esvaziada, sua ativação deve ser feita somente após retirar a agulha da pele. Não substitua a proteção da agulha após a injeção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hemorragia: assim como com 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 hemostase (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A origem do sangramento deve ser investigada devendo-se instituir o tratamento apropriado. Foram relatados sangramentos de grande porte incluindo sangramento retroperitoneal e intracraniano, sendo que alguns casos foram fatais. Houve relatos de hematomas intra-espinhais com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/epidural ou punção espinhal. Estas reações resultaram em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente (ver ITEM PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

Trombocitopenia: relatou-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.

Reações locais: podem ocorrer dor, hematomas 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 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 púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, devendo-se interromper o tratamento com enoxaparina sódica.

Outras reações: náusea, confusão, febre, reações alérgicas cutâneas (erupções bolhosas) ou sistêmicas incluindo reações anafilactóides. Em alguns casos, pode ser necessária a interrupção do tratamento.

Foram relatadas elevações assintomáticas e reversíveis na contagem de plaquetas e nas enzimas hepáticas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e gravidade: a superdosagem acidental após a administração intravenosa, extracorporal ou subcutânea de CUTENOX® pode causar complicações hemorrágicas. A absorção de enoxaparina sódica após a administração oral, mesmo em altas doses, é pouco provável. Tratamento: os efeitos anticoagulantes podem ser, em grande parte, neutralizados pela administração intravenosa lenta de protamina. A dose de protamina deve ser idêntica à dose de enoxaparina sódica administrada, ou seja, 1 mg de protamina neutraliza o efeito anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica. Entretanto, mesmo com doses elevadas de protamina, a atividade anti-Xa nunca é completamente neutralizada (máximo de aproximadamente 60%).

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.8830.0021
Farmacêutico Responsável: Marcia Yoshie Hacimoto
CRF- RJ nº 13.349

Fabricado por: **Gland Pharma Limited**
Hyderabad – 500 043, ÍNDIA.

Mfg. Lic. N°.103/AP/RR/97/F/R

Importado por: **Mylan Laboratórios Ltda.**

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Donana - Campos dos Goytacazes – RJ
CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800-020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br

**Histórico de Alteração de Bula
Cutenox® (enoxaparina sódica)**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 26/04/2021 | xxxxxxxxxxx | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ POSOLOGIA E MODO DE USAR ▪ REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |
| 01/11/2019 | 2667633/19-8 | 10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atualização do endereço eletrônico de seu SAC: de sac@mylan.com.br para sac@mylan.com; ▪ Remoção dos dizeres “seeing is believing” da logo da empresa. | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |
| 13/12/2017 | 2285850/17-4 | 10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">III – Dizeres Legais</p> Alteração no endereço do fabricante: remoção de detalhamentos não mandatórios | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |
| 06/06/2017 | NA | 10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">III – Dizeres Legais</p> Alteração das informações referentes ao detentor de registro em decorrência do deferimento da Transferência de Titularidade para a empresa Mylan. | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |
| 21/10/2015 | 0928079/15-1 | 10456 – PROD. BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">Apresentação e Forma Farmacêutica</p> Submetido por: Instituto Biochimico | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |
| 21/10/2013 | 0885504/13-8 | 10463 - PROD. BIOLÓGICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | <p align="center">Inclusão inicial de texto de bula</p> Submetido por: Instituto Biochimico | VP/VPS | Solução injetável 20 mg/40 mg/ 60 mg e 80 mg |